

**UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ETANOL DAN FRAKSI
DAUN GELAM (*Melaleuca leucadendra* (L.) L.) PADA TIKUS JANTAN
GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI CCl₄**

SKRIPSI



**Oleh :
UMI FITRIA
08061182025001**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam (*Melaleuca leucadendra* (L.) L.) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi CCl₄

Nama Mahasiswa : Umi Fitria

NIM : 08061182025001

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 19 Januari 2024 dan telah diperbaiki, diperiksa serta disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 6 Februari 2024

Pembimbing :

1. Prof. Dr. Salni, M.Si.
NIP. 196608231993031002
2. apt. Vitri Agustiarini, M.Farm.
NIP.199308162019032025

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

Pembahas :

1. apt. Fitriya, M.Si.
NIP. 197212101999032001
2. apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin.
NIP. 198711272022032003

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

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 196807231994022001

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam (*Melaleuca leucadendra* (L.) L.) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi CCl_4

Nama Mahasiswa : Umi Fitria

NIM : 08061182025001

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Maret 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 19 Maret 2024

Ketua :

1. Prof. Dr. Salni, M.Si.
NIP. 196608231993031002

(.....)

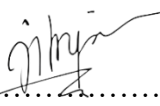
Sekretaris :

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


(.....)

Penguji :

1. apt. Fitriya, M.Si.
NIP. 197212101999032001

(.....)

2. apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin.
NIP. 198711272022032003

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 196807231994022001

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Umi Fitria

NIM : 08061182025001

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 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.

Indalaya, 19 Maret 2024

Penulis



Umi Fitria

NIM. 08061182025001

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

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

Nama Mahasiswa : Umi Fitria
NIM : 08061182025001
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 Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam (*Melaleuca leucadendra* (L.) L.) Pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi CCl₄” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/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 pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indalaya, 19 Maret 2024

Penulis



Umi Fitria

NIM. 08061182025001

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap.” (Q.S. Al-Insyirah: 5-8)

“Barangsiapa menjadikan mudah urusan orang lain, niscaya Allah akan memudahkan urusannya di dunia dan akhirat.” (HR. Muslim).

“Allah tidak membebani seseorang itu melainkan sesuai dengan kesanggupannya.” (Q.S. Al-Baqarah: 286).

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, kedua orang tua, saudara, keluarga, dosen, sahabat, almamater, dan orang-orang terkasih disekeliling yang selalu memberikan doa serta semangat.

Motto:

“Try a little harder, to be a little better”.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam (*Melaleuca leucadendra* (L.) L.) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi CCl₄”. 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.

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

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan perkuliahan strata-1 dengan baik.
2. Kedua orang tua tercinta penulis. Dua orang yang paling berjasa, Ayah (Mukarrom) dan Ibu (Natika) yang selalu menjadi penyemangat penulis, sebagai sandaran terkuat dari kerasnya dunia, yang tiada hentinya selalu memberikan kasih sayang, do'a dan motivasi yang tak terhingga kepada penulis. Terima kasih selalu berjuang untuk kehidupan penulis.
3. Adik laki-lakiku satu satunya (M. Al Fadhil) yang selalu menghibur, memberi semangat, dan mendoakan penulis.
4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E, M.Si selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.

5. Bapak Prof. Dr. Salni, M.Si dan Ibu apt. Vitri Agustiarini, M.Farm., selaku dosen pembimbing penulis yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, memberikan semangat, doa, nasihat dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian penulis dengan baik.
6. Ibu apt. Fitriya, M,Si dan Ibu apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin selaku dosen pembahas dan penguji atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
7. Ibu Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu apt. Herlina, M.Kes., Ibu apt. Indah Soliha, M.Si., Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si., Ibu apt. Anisa Amriani, M.Farm., Ibu apt. Viva Starlista, M.Farm., Ibu apt. Sternatami Liberitera, M.Farm., Bapak Prof. Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si., Bapak Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc., dan Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Si., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staff administrasi (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Fitri, dan Kak Ros) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan
10. Kepada seseorang yang tak kalah penting kehadirannya, Oki Putra Samudra. Terima kasih telah menjadi bagian dari perjalanan hidup penulis. Berkontribusi banyak dalam penelitian dan penulisan skripsi ini. Meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran kepada penulis.
11. Sahabat sekaligus teman penelitian penulis yaitu Muthia Irmadita, S.Farm., Gina Nurhasana, S.Farm., Puteri Rezeki Mu'arifah, S.Farm., dan Rizky Ayu Nurtoti S.Farm. Terima kasih karena sudah menjadi partner terbaik dalam proses penelitian tugas akhir penulis from the start to the end. Semoga kita bisa mengejar Impian kita lebih jauh lagi,

12. Teruntuk Mia Puja Andini, Revi Riani, Holy Syahnia, M. Ikhbar Agustiawan dan Khoirul Rijal Wicaksono, sahabat terbaik penulis yang telah menemani, memberi motivasi, dan semangat yang luar biasa. Terima kasih telah menjadi sahabat yang sangat baik. Terima kasih karena tidak pernah meninggalkan penulis sendirian.
13. Teruntuk Revi Mariska, Zilzila, Windy Septie Anugrah, Sri Umiati dan Diga Putri Nadila, Teman perkuliahan penulis yang selalu menemani selama masa perkuliahan, selalu support satu sama lain, menasehati bahkan merancang mimpi bersama penulis. Berharap pertemanan yang baik ini akan terus berjalan sampai tua nanti
14. Kakak asuh penulis kak Lastri Oktarina dan adik asuh penulis Rahma Ayu dan Rista Mayhena Putri yang selalu membantu, selalu hadir di momen penting dan selalu memberikan dukungan yang teramat berharga bagi penulis.
15. Teman seperjuangan Farmasi 2020 kelas A dan kelas B terima kasih atas kebaikan kalian selama perkuliahan dan canda tawa yang sempat terukir dalam perjalanan kehidupan dikampus. Sukses untuk kita semua.
16. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022 dan 2023 atas kebersamaan, solidaritas dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
17. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu-persatu dan telah banyak membantu serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Penulis sangat berterima kasih dan beryukur atas segala bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari berbagai pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi. Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Hanya kepada Allah SWT penulis

menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Indralaya, 19 Maret 2024

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Umi Fitria', with a stylized flourish at the end.

Umi Fitria

NIM. 08061182025001

**Antioxidant Activity Test of Gelam Leaf Ethanol Extract and Fraction
(*Melaleuca leucadendra* (L.) L.) In CCl₄-induced Wistar Strain Male Rats**

**Umi Fitria
08061182025001**

ABSTRACT

Free radicals are dangerous because they can cause degenerative disease. Free radicals can be neutralized by antioxidants. Plants that has potential as an antioxidant is gelam (*Melaleuca leucadendra* (L.) L.). Gelam leaves contain phenolics, flavonoids, steroids, triterpenoids, tannins, and saponins that have pharmacological activity as antioxidants. The study aimed to determine the characteristics of ethanol extract, secondary metabolit content and the antioxidant activity of gelam leaf extract and fraction by measuring malondialdehyde levels, catalase enzyme activity, macroscopic picture and histopathology of CCl₄-induced rat livers. The study used 6 groups, namely positive control (Vitamin C 10mg/kgBB), negative control (Na-CMC 1%), ethanol extract, n-hexane fraction, ethyl acetate fraction, and ethanol-water fraction at a dose of 100 mg/kgBB. The results showed that the characterization of the extract met the requirements of the Ministry of Health of the Republic of Indonesia. The mean result of MDA levels of the positive control , negative control, ethanol extract, n-hexane fraction, ethyl acetate fraction, and ethanol-water fraction respectively 0.734; 2,428; 1,227; 0,812; 1,138; and 1.792 nmol/mL. The average result of catalase enzyme activity respectively 29.425; 10,514; 23,360; 28,706; 24,920; and 18,735 U/ml.. The n-hexan fraction of gelam leaves had the best antioxidant activity because the effect was equivalent to that of a positive control group.

Keywords: antioxidant, catalase, *Melaleuca leucadendra* (L.) L. liver histopathology, MDA

**Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam
(*Melaleuca leucadendra* (L.) L.) Pada Tikus Jantan Galur Wistar yang
diinduksi CCl₄**

**Umi Fitria
08061182025001**

ABSTRAK

Radikal bebas berbahaya karena dapat memicu terjadinya penyakit degeneratif. Radikal bebas dapat dinetralkan oleh antioksidan. Tanaman yang potensial sebagai antioksidan yaitu gelam (*Melaleuca leucadendra* (L.) L.). Daun gelam mengandung fenolik, flavonoid, steroid, triterpenoid, tanin, dan saponin yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai antioksidan. Penelitian bertujuan untuk mengetahui karakteristik ekstrak etanol, kandungan metabolit sekunder serta aktivitas antioksidan ekstrak dan fraksi daun gelam dengan mengukur parameter seperti kadar malondialdehid, aktivitas enzim katalase, gambaran makroskopik dan histopatologi hati tikus yang diinduksi CCl₄. Penelitian menggunakan 6 kelompok yaitu kontrol positif (Vitamin C 10mg/kgBB), kontrol negatif (Na-CMC 1%), ekstrak etanol, fraksi n-heksan, fraksi etil asetat, dan fraksi etanol-air dengan dosis 100 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan karakterisasi ekstrak memenuhi persyaratan Depkes RI. Hasil rata-rata kadar MDA kelompok kontrol positif, kontrol negatif, ekstrak etanol, fraksi n-heksan, fraksi etil asetat, dan fraksi etanol-air berturut-turut 0,734; 2,428; 1,227; 0,812; 1,138; dan 1,792 nmol/mL. Hasil rata-rata aktivitas enzim katalase berturut-turut 29,425; 10,514; 23,360; 28,706; 24,920; dan 18,735 U/ml. Gambaran makroskopik dan histopatologi menunjukkan ada perbaikan setelah pemberian ekstrak etanol dan fraksi daun gelam. Fraksi n-heksan daun gelam mempunyai aktivitas antioksidan terbaik karena efek yang dihasilkan setara dengan kelompok kontrol positif.

Kata kunci : antioksidan, *Melaleuca leucadendra* (L.) L., katalase, histopatologi hati, MDA

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	v
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	xi
ABSTRAK.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR TABEL.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
DAFTA SINGKATAN	xxii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II.....	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Radikal Bebas	6
2.2 Stress Oksidatif.....	7
2.3 Penyakit Degeneratif	8
2.4 Antioksidan.....	9
2.5 Gelam (<i>Melaleuca leucadendra</i> (L.) L.)	10
2.5.1 Klasifikasi dan Morfologi Tanaman.....	11
2.5.2 Kandungan Kimia Gelam	12
2.5.3 Manfaat Daun Gelam.....	13

2.6 Ekstraksi	14
2.7 Fraksinasi.....	15
2.8 Flavonoid.....	16
2.9 Vitamin C	17
2.10 Karbon Tetraklorida (CCL ₄).....	18
1.11_Malondialdehid (MDA).....	18
2.12 Enzim Katalase	20
1.12_Pemeriksaan Histopatologi	20
2.14 Penelitian Terdahulu	22
METODOLOGI PENELITIAN.....	24
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	24
3.2 Alat dan Bahan	24
3.2.1 Alat	24
3.2.2 Bahan	24
3.3 Hewan Percobaan	25
3.4 Prosedur Penelitian	25
3.4.1 Preparasi Sampel	25
3.4.2 Identifikasi Simplisia.....	26
3.4.3 Preparasi Ekstrak Etanol Daun Gelam	26
3.4.4 Preparasi Fraksi Daun Gelam	27
3.4.5 Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Gelam	28
3.4.5.1 Kadar Sari Larut Air.....	28
3.4.5.2 Kadar Sari Larut Etanol.....	28
3.4.5.3 Penetapan Kadar Air	29
3.4.5.4 Kadar Abu Total.....	29
3.4.5.5 Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	30
3.4.5.6 Uji Cemarkan Mikroba.....	30
3.4.5.7 Uji Cemarkan Logam	31
3.4.6 Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gelam.....	31
3.4.6.1 Identifikasi Alkaloid.....	31
3.4.6.2 Identifikasi Flavonoid	32
3.4.6.3 Identifikasi Saponin.....	32

3.4.6.4	Identifikasi Tanin	32
3.4.6.5	Identifikasi Triterpenoid dan Steroid	32
3.4.6.6	Identifikasi Fenolik	33
3.4.7	Penentuan Kandungan Fenolik Total Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam.....	33
3.4.7.1	Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Asam Galat	33
3.4.7.2	Pembuatan Kurva Standar Asam Galat.....	33
3.4.7.3	Penetapan Kadar Fenolik Total	34
3.4.8	Penentuan Kandungan Flavonoid Total Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam.....	35
3.4.8.1	Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin	35
3.4.8.2	Pembuatan Kurva Standar Kuersetin	35
3.4.8.3	Penetapan Kadar Flavonoid Total	35
3.4.9	Penentuan Golongan Senyawa Antioksidan dengan Kromatografi Lapis Tipis	36
3.4.10	Rancangan Hewan Uji.....	37
3.4.11	Pembuatan dan Penyiapan Sediaan Uji Antioksidan	38
3.4.11.1	Preparasi Vitamin C	38
3.4.11.2	Preparasi Sediaan NaCMC 1%	38
3.4.11.3	Preparasi Sediaan Penginduksi Karbon Tetraklorida (CCl ₄)	38
3.4.11.4	Preparasi Sediaan Uji Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam.....	38
3.4.11.5	Preparat Trichloroacetic Acid (TCA) 20%	39
3.4.11.6	Preparat Thiobarbituric Acid (TBA) 0,67%	39
3.4.11.7	Preparasi Larutan Standar 1,1,3,3-Tetraethoxypropane (TEP) (1:80.000)	39
3.4.11.8	Preparasi Larutan NaCl Fisiologis 0,9%	39
3.4.12	Prosedur Uji Aktivitas Antioksidan	40
3.4.12.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum TEP	40
3.4.12.2	Penentuan Operating Time (OT) TEP.....	40
3.4.12.3	Pembuatan Kurva Standar TEP.....	41

3.4.12.4 Pengukuran Kadar Malondialdehid (MDA) Plasma	42
3.4.12.5 Pembuatan Homogenat Hati.....	43
3.4.12.6 Penentuan Aktivitas Enzim Katalase	43
3.4.12.7 Pengamatan Makroskopik Hati	44
3.4.12.8 Pembuatan Preparat Histopatologi Hati	44
3.4.13 Analisis Data	45
BAB IV	47
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	47
4.1 Hasil Identifikasi Daun Gelam (<i>Melaleuca leucadendra</i> (L.) L.)	47
4.2 Hasil Ekstraksi Daun Gelam (<i>Melaleuca leucadendra</i> (L.) L.)	47
4.3 Hasil Fraksinasi Daun Gelam (<i>Melaleuca leucadendra</i> (L.) L.).....	48
4.4 Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Gelam.....	50
4.4.1 Kadar Sari Larut Air dan Etanol	50
4.4.2 Kadar Air	51
4.4.3 Kadar Abu Total	51
4.4.4 Kadar Abu Tidak Larut Asam	52
4.4.5 Uji Cemar Mikroba	52
4.4.6 Uji Cemar Logam	53
4.5 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam.....	53
4.5.1 Identifikasi Alkaloid	54
4.5.3 Identifikasi Saponin	56
4.5.4 Identifikasi Tanin.....	57
4.5.5 Identifikasi Steroid dan Triterpenoid.....	57
4.5.6 Identifikasi Fenolik.....	58
4.6 Hasil Kadar Fenolik Total Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam.....	59
4.6.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Galat.....	59
4.6.2 Pembuatan Kurva Standar Asam Galat	59
4.6.3 Penetapan Kadar Fenolik Total Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam	60
4.7 Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam	61
4.7.1 Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin	61
4.7.2 Pembuatan Kurva Standar Kuersetin.....	61

4.7.3	Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam	61
4.8	Hasil Penentuan Golongan Senyawa Antioksidan dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT).....	62
4.9	Hasil Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam terhadap Kadar Malondialdehid (MDA)	66
4.9.1	Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan <i>Operating Time</i> (OT).....	66
4.9.2	Hasil Pembuatan Kurva Standar TEP.....	67
4.9.3	Hasil Pengukuran dan Analisis Data Kadar Malondialdehid (MDA)	68
4.10	Hasil Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Gelam terhadap Enzim Katalase.....	73
4.10.1	Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum H ₂ O ₂	73
4.10.2	Hasil Pembuatan Kurva Standar H ₂ O ₂	74
4.10.3	Hasil Pengukuran dan Analisis Data Aktivitas Enzim Katalase.....	75
4.11	Hasil Pengamatan Makroskopik Hati dan Analisis Data Bobot Hati ..	79
4.12	Hasil Pengamatan Preparat Histopatologi Hati	81
BAB V.....		87
KESIMPULAN DAN SARAN.....		87
5.1	Kesimpulan.....	87
5.2	Saran	87
DAFTAR PUSTAKA		89
LAMPIRAN.....		111
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....		179

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman gelam (<i>Melaleuca leucadendra</i> (L.) L.).....	11
Gambar 2. Struktur umum flavonoid (Wang <i>et al.</i> , 2018).....	17
Gambar 3. Struktur flavonoid	17
Gambar 4. Profil Bercak Senyawa Antioksidan pada Plat KLT	64
Gambar 5. Grafik <i>Operating Time</i> TEP	67
Gambar 6. Grafik rata-rata kadar MDA plasma tikus	69
Gambar 7. Grafik rata-rata aktivitas enzim katalase hati tikus	76
Gambar 8. Pengamatan organ hati tikus secara makroskopik	80
Gambar 9. Histopatologi hati tikus tiap kelompok perbesaran 40x10	82

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kelompok perlakuan uji aktivitas antioksidan	37
Tabel 2. Parameter skoring degenerasi hidropik (Baldatina, 2008)	45
Tabel 3. Parameter skoring degenerasi lemak (steatosis) (Rullier <i>et al.</i> , 2004)	45
Tabel 4. Parameter skoring nekrosis (Sawant <i>et al.</i> , 2003)	45
Tabel 5. Berat fraksi dan persentase rendemen fraksi daun gelam	48
Tabel 6. Hasil karakterisasi ekstrak etanol daun gelam	50
Tabel 7. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol dan fraksi daun gelam	54
Tabel 8. Hasil perhitungan kadar fenolik total (mgGAE/g ekstrak)	60
Tabel 9. Hasil perhitungan kadar flavonoid total (mgQE/g ekstrak)	62
Tabel 10. Hasil identifikasi KLT ekstrak dan fraksi daun gelam	63
Tabel 11. Rata-rata kadar MDA Plasma Tikus	68
Tabel 12. Rata-rata aktivitas enzim katalase	75
Tabel 13. Hasil pengamatan organ hati tikus secara makroskopik	80
Tabel 14. Hasil pengujian histopatologi hati tikus	82

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	111
Lampiran 2. Preparasi Ekstrak Etanol Daun Gelam	112
Lampiran 3. Fraksinasi Ekstrak Etanol Daun Gelam	113
Lampiran 4. Skema Preparasi Sediaan Uji dan Agen Penginduksi	115
Lampiran 5. Skema Perlakuan Hewan Uji	117
Lampiran 6. Perhitungan Jumlah Hewan Uji	118
Lampiran 7. Perhitungan Dosis Vitamin C	119
Lampiran 8. Perhitungan Sediaan Uji Antioksidan	120
Lampiran 9. Perhitungan Konsentrasi 1,1,3,3-tetraethoxypropane (TEP)	123
Lampiran 10. Perhitungan Konsentrasi H ₂ O ₂	126
Lampiran 11. Surat Keterangan Identifikasi Tanaman Daun Gelam (<i>Melaleuca leucadendra</i> (L.) L.)	128
Lampiran 12. Sertifikat Etik	129
Lampiran 13. Sertifikat Hewan Uji	130
Lampiran 14. Sertifikat CoA Vitamin C	131
Lampiran 15. Sertifikat karbon tetraklorida (CCl ₄)	132
Lampiran 16. Sertifikat CoA CoA 1,1,3,3-tetraethoxypropane (TEP)	133
Lampiran 17. Sertifikat CoA Trichloroacetic acid (TCA)	134
Lampiran 18. Sertifikat CoA Thiobarbituric acid (TBA)	135
Lampiran 19. Sertifikat CoA Quercetin	136
Lampiran 20. Perhitungan Persentase Rendemen Ekstrak Etanol dan Fraksi	137
Lampiran 21. Surat Keterangan Hasil Uji Cemarkan Logam	139
Lampiran 22. Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol	140
Lampiran 23. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol dan Fraksi	143
Lampiran 24. Penentuan <i>Retention Factor</i> (Rf) Kromatografi Lapis Tipis ..	145
Lampiran 25. Penentuan Data Berat Badan Tikus Selama Pengujian	148
Lampiran 26. Berat Badan Tikus dan Bobot Organ Hati Tikus	149
Lampiran 27. Data Analisis Statistika Correlations Berat Badan Tikus dan Bobot Organ Hati Tikus	150

Lampiran 28. Hasil Makroskopik Organ Hati Tikus	151
Lampiran 29. Data Hasil Panjang Gelombang dan Operating Time	152
Lampiran 30. Data Hasil Kurva Standar TEP	153
Lampiran 31. Perhitungan Kadar MDA Plasma Tikus	154
Lampiran 32. Data Analisis Statistika Kadar MDA Plasma Tikus	155
Lampiran 33. Data Hasil Panjang Gelombang H ₂ O ₂	157
Lampiran 34. Data Hasil Kurva Standar H ₂ O ₂	158
Lampiran 35. Penentuan Aktivitas Enzim Katalase	159
Lampiran 36. Data Analisis Statistika Aktivitas Enzim Katalase	161
Lampiran 37. Data Analisis Statistika Correlations Kadar MDA Plasma dan Aktivitas Enzim Katalase Organ Hati Tikus	163
Lampiran 38. Data Hasil Panjang Gelombang Kuersetin	164
Lampiran 39. Data Hasil Kurva Standar Kuersetin	165
Lampiran 40. Perhitungan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi	166
Lampiran 41. Perhitungan Pembuatan Larutan Standar Kuersetin	167
Lampiran 42. Data Hasil Panjang Gelombang Asam Galat	169
Lampiran 43. Data Hasil Kurva Standar Asam Galat	170
Lampiran 44. Perhitungan Kadar Fenolik Total Ekstrak dan Fraksi	171
Lampiran 45. Perhitungan Pembuatan Larutan Standar Asam Galat	172
Lampiran 46. Dokumentasi Penelitian	174

DAFTAR SINGKATAN

BHA	: Butil Hidroxil Aniso
BHT	: Butil Hidroxil Toluen
EDTA	: Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
PG	: Propilen Glikol
IC ₅₀	: Inhibition Concentration
µg	: mikrogram
O ₂ •	: Anion superoksida
OH•	: Radikal hidroksil
RO ₂ •	: Radikal peroksil
ROOH	: peroksida organik
SOD	: Superoksida dismutase
Cat	: Catalasse
Gpx	: Glutathione peroksidase
MSE	: Melaleuca styphelioides Extract
CoA	: Certificate of Analysis
NaCl	: Natrium Clorida
C	: Celcius
L	: Liter
p.o	: per oral
b.v	: berat per volume
NBF	: Neutral Buffered Formalin
DMRT	: Duncan Multiple Range Test
Depkes	: Departemen Kesehatan
gr	: gram
dkk	: dan kawan-kawan
<i>et al</i>	: dan lain-lain
ALT	: Angka Lempeng Total
Cfu	: Colony Forming Units

BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan
SSA	: Spektroskopi Serapan Atom
KI	: Kalium Iodida
I ₂	: Iodin
Mg	: Magnesium
NaOH	: Natrium Hidroksida
FeCl ₃	: Besi (III) klorida
Fe ³⁺	: Ion ferri
H ₂ SO ₄	: Asam sulfat
-OH	: hidroksi
nm	: nanometer
ppm	: Part per million
Mg	: Magnesium
GAE	: galic acid equivalent
AlCl ₃	: Aluminium klorida
QE	: Quersetin equivalent
KLT	: Kromatografi Lapis Tipis
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrihidrazil
R _f	: Retardation factor
MDA	: Malondialdehid
TEP	: Tetraethoxypropane
TBA	: Thiobarbituric acid
rpm	: Rotation per minute
TCA	: trichloroasetic acid
CCl ₄	: Karbon tetraklorida
CCl ₃	: Triklorometil
CCl ₃ O ₂	: Triklorometilperoksi
ml	: mililiter
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
Ca ²⁺	: Enzim Kalsium

GSH	: glutation
TBARS	: Thiobarbituric Acid Reactive Substances
H ₂ O ₂	: Hidrogen Peroksida
M	: Molaritas
K ₂ Cr ₂ O ₇	: Kalium dikromat
H ₂ O	: Air
CrO ₄ ²⁻	: Ion kromat
ROS	: Reactive Oxygen Species
NaCMC	: Natrium-Carboxymethyl cellulosa
kg/BB	: kilogram per berat badan

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Radikal bebas merupakan atom atau molekul atau fragmen molekul yang mengandung satu atau lebih elektron tak berpasangan di orbital atomik atau molekulnya (Qazi & Molvi, 2018). Radikal bebas yang berada dalam batas normal memiliki manfaat bagi kesehatan misalnya membunuh bakteri, memerangi peradangan, mengendalikan tonus otot polos pada pembuluh darah dan organ tubuh (Yuslianti, 2018). Akan tetapi, produksi radikal bebas yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif dan kerusakan oksidatif pada DNA seluler, lipid, dan protein (Zukowski *et al.*, 2018).

Stres oksidatif adalah kondisi dimana terjadi ketidakseimbangan diantara jumlah radikal bebas terhadap kemampuan antioksidan dalam tubuh untuk menetralkan maupun memperbaiki kerusakan akibat radikal bebas (Suryadinata, 2018). Stres oksidatif memainkan peran utama dalam perkembangan penyakit kronis dan degeneratif seperti kanker, artritis, penuaan, gangguan autoimun, kardiovaskular dan penyakit neurodegenerative (Huy *et al.*, 2008). Penyakit ini dapat diatasi dengan antioksidan yang berfungsi menurunkan dan menetralkan serta menghambat terbentuknya radikal bebas, sekaligus memperbaiki kerusakan pada tubuh (Rao & Moller, 2011).

Antioksidan menurut sumbernya dapat diperoleh dari bahan sintetik dan juga bahan alami. Antioksidan sintetik diproduksi secara buatan contohnya *Butil Hidroxil Aniso* (BHA), *Butil Hidroxil Toluen* (BHT), *Metal Chelating*

Agent(EDTA), *Propyl Gallate* (PG), dan lain sebagainya (Tuslinah & Indra, 2013).. Antioksidan sintetik memiliki kelemahan karena penggunaannya yang dibatasi hanya 0,01-0,1%. Oleh karena itu diperlukan antioksidan alami yang berasal dari luar tubuh dan aman untuk digunakan (Panagan, 2011).

Antioksidan alami adalah antioksidan yang berasal dari dalam tubuh seperti antioksidan endogen yang berupa enzim, dan antioksidan eksogen yang biasanya diperoleh dari bahan alam (Berawi dan Marini, 2018). Antioksidan alami terutama fenolik yang dapat terdapat pada semua bagian tanaman seperti buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, biji-bijian, daun, akar dan kulit kayu (Asif, 2015).

Sumber antioksidan alami yang potensial adalah yang berasal dari tanaman atau bahan alam (Wulansari, 2018). Tanaman yang memiliki potensi sebagai sumber antioksidan adalah gelam (*Melaleuca leucadendra* (L.) L.). Daun gelam secara tradisional telah digunakan sebagai antiseptik. Daun gelam mengandung senyawa-senyawa antimikroba yang membantu melawan infeksi. Daun gelam memiliki sifat antiinflamasi yang meredakan peradangan dengan mengurangi gejala seperti kemerahan, bengkak, dan nyeri. Bau khas dari daun gelam dapat mengusir nyamuk dan sering digunakan dalam bentuk krim atau minyak esensial (Surh & Mi-Hyun, 2012).

Daun gelam mengandung senyawa steroid/triterpenoid, flavonoid, tanin, dan senyawa fenolik (Mishra & Manvendra, 2022). Aktivitas antioksidan suatu sediaan dapat ditunjukkan dengan nilai IC_{50} dimana semakin kecil nilai IC_{50} semakin kuat aktivitas antioksidan (Verawati dkk, 2017). Berdasarkan nilai IC_{50} yang dihitung, ekstrak daun gelam dapat mengurangi radikal bebas lebih tinggi daripada ekstrak

bunga gelam dengan menunjukkan nilai IC_{50} yang lebih rendah yaitu 10 $\mu\text{g/mL}$ daripada BHT selaku kontrol positif sebesar 13 $\mu\text{g/mL}$ (Al-Abd *et al.*, 2015).

Penelitian Al – Abd *et al.* (2015), uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol spesies *Melaleuca bracteata* didapatkan kandungan fenolik total sebesar 88,6 mg GAE/g ekstrak. Menurut Yasin *et al.* (2021), kadar flavonoid total spesies *Melaleuca bracteata* didapatkan sebesar 21,6 mg QE/ g ekstrak. Semakin besar kandungan fenolik total dan kandungan flavonoid total yang terkandung dalam sampel maka kemungkinan aktivitas antioksidan semakin kuat.

Pengujian aktivitas antioksidan dilakukan terhadap tikus yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4). Karbon tetraklorida (CCl_4) dikenal sebagai hepatotoksik pada manusia dan hewan yang dapat memicu kerusakan hati (Ugwu & Stephen, 2021). Parameter pengujian diantaranya kadar MDA dan enzim katalase. Stress oksidatif dapat diukur dengan mengukur biomarker seperti malondialdehid (MDA). MDA adalah produk stabil peroksidasi lipid, yang mencerminkan oksidatif total status plasma semen (Barik *et al.*, 2019). Enzim katalase adalah enzim antioksidan yang bertindak sebagai katalis untuk konversi hidrogen peroksida menjadi oksigen dan air. Hal ini meniadakan efek hidrogen peroksida yang hadir secara intraseluler (Jeeva *et al.*, 2015).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti bermaksud melakukan uji antioksidan daun gelam (*Melaleuca leucadendra* (L.) L.) *in vivo* melalui pengamatan terhadap parameter kadar malondialdehid karena bisa digunakan sebagai penanda untuk stress oksidatif. Peneliti juga mengamati aktivitas dari enzim katalase, makroskopik hati meliputi warna, berat serta permukaan organ hati serta pengamatan terkait

histopatologi untuk melihat kerusakan hepar pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi CCl_4 yang ditandai oleh parameter degenerasi hidropik, degenerasi lemak, dan nekrosis.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang diperoleh rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana kandungan metabolit sekunder dan karakterisasi ekstrak etanol dan fraksi daun gelam (*Melaleuca leucadendra* (L.) L.)?
2. Bagaimana pengaruh dari pemberian ekstrak etanol dan fraksi daun gelam terhadap kadar malondialdehid dan aktivitas enzim katalase?
3. Bagaimana pengaruh dari pemberian ekstrak etanol dan fraksi daun gelam terhadap pengamatan makroskopik dan histopatologi hati pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi CCl_4 ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini sebagai berikut :

1. Mengetahui kandungan metabolit sekunder dan karakterisasi ekstrak etanol daun gelam (*Melaleuca leucadendra* (L.) L.)
2. Mengetahui pengaruh dari pemberian ekstrak etanol dan fraksi daun gelam terhadap kadar malondialdehid dan aktivitas enzim katalase
3. Mengetahui pengaruh dari pemberian ekstrak etanol dan fraksi daun gelam terhadap pengamatan makroskopik dan histopatologi hati pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi CCl_4

1.4 Manfaat Penelitian

Peneliti mengharapkan bahwasannya penelitian ini akan memberikan informasi terkait khasiat daun gelam (*Melaleuca leucadendra* (L.) L.) sebagai alternatif antioksidan dari luar tubuh. Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai analisis senyawa fitokimia, karakterisasi ekstrak etanol, serta aktivitas antioksidan ekstrak dan fraksi daun gelam yang memiliki potensi sebagai antioksidan eksogen alami dengan menurunkan kadar malondialdehid, meningkatkan aktivitas enzim katalase hati, melihat pengaruh sediaan yang diberikan terhadap hati dengan mengamati makroskopik serta histopatologi hati tikus. Penelitian juga diharapkan akan menjadi sumber acuan bagi penelitian lanjutan untuk diinovasikan menjadi alternatif obat herbal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel, F. (2021). Genus *Melaleuca* - A Review on the Phytochemistry and Pharmacological Activities of the Non-Volatile Components. ACG Publications, *Records on Natural Product*, 15(4), 1-24.
- Abrosca, B.D., Fiorentino, A., Monaco, P., Oriano, P., Pacifico, S. (2006.) Annurcoic acid: a new antioxidant ursane triterpene from fruits of cv. Annurca apple. *Food Chemistry*, Vol 98, 285–290.
- Adha, E.N. (2022). Uji Rendemen Fraksi N-Heksana, Etil Asetat Dan Butanol Pada Anggur Laut (*Caulerpa lentillifera*). *Jurnal UNRI*, 2(3), 76-83.
- Adikara, I.P.A., Winaya, I.B.O., Sudira, I.W. (2013). Studi Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi Ekstrak Etanol utamDaun Kedondong (*Spondias dulcis* G.Forst) secara Oral, *Buletin veteriner Udayana*, 5(2), 107-113.
- Adwas, A,A., Elsayed, A,S,I., Azab, A,E., Quwaydir, F,A. (2019). Oxidative Stress and Antioxidant Mechanism in Human Body. *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering*, 6 (1), 43-47.
- Agustina. (2017). *Kajian Karakterisasi Tanaman Pepaya (Carica Papaya L.) di Kota Madya Bandar Lampung*. Skripsi Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung. Tidak dipublikasikan.
- Al-abd, N.M., *et al.* (2015). Antioxidant, antibacterial, and phytochemical characterization of *Melaleuca cajuputi* extract. *BMC Complementary & Alternative Medicine*, 15(385), 1-13.

- Al-Sayed, E., *et al.* (2014). Hepatoprotective and antioxidant activity of *Melaleuca styphelioides* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Pharmaceutical Biology*, 52(12), 1581-1590.
- Al-Sayed, E., Daim, M.M.A., dan Khattab, A.A. (2018). Hepatoprotective activity of praecoxin A isolated from *Melaleuca ericifolia* against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. Impact on oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Phytotherapy Research*, 33(2), 461-470.
- Al-Sayed., *et al.* (2020). Anti-inflammatory, hepatoprotective and antioxidant activity of ellagitannin isolated from *Melaleuca styphelioides*. *Phytochemistry*, 17(7), 420-430.
- Al-Zuhroh, T.Y., Santoso, K.P., Yunita, M.N., Hidjati, N., & Praja, R.N. (2021). Gambaran Nekrosis Hepar Mencit yang Diinduksi Monosodium Glutamat dan Ekstrak Methanol Biji Kopi Robusta (*Coffea Canephora*). *Jurnal Medik Veteriner*, 4(2), 213-220.
- Aris dan Andi. (2022). Penentuan Kadar Total Flavonoid dan Nilai SPF (*Sun Protection Factor*) Ekstrak Etanol Rimpang Temu Ireng (*Curcuma aeruginosa* Roxb.) Secara Spektrofotometri UV-VIS. *Journal Pharmacy and Sciences*, 12(2), 85-93.
- Asih, D.J., Warditiani, N.K., Wiarsana, G.S. (2018). Review Artikel: Aktivitas Antioksidan Ekstrak Amla (*Phyllanthus emblica* / *Emblica officinalis*). *Humantech : Jurnal Ilmiah Multidisiplin Indonesia*, 1(6), 674-687.
- Amalia, K.R., Sumantri, Ulfah, M. (2013). Perbandingan Metode Spektrofotometri Ultraviolet (UV) Dan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) Pada Penetapan Kadar Natrium Diklofenak. *Prosiding Seminar Nasional*, Semarang.
- Amalia, D., *et al.* (2022). Pengaruh Volume Substrat terhadap Kerja Enzim Katalase menggunakan Respirometer Ganong Sebagai Rekonstruksi Desain

- Kegiatan Praktikum Siswa. *Biology Education Science & Technology*, 5(2), 2-17.
- Asif, M. (2015). Chemistry and antioxidant activity of plants containing some phenolic compounds. *Chemistry International*, 1(1), 35-52.
- Baldatina. 2008. Parameter Skoring Evaluasi Tubulus dan Glomerulus Ginjal pada 10 Lapangan Pandang. Fakultas Kedokteran Hewan. IPB
- Bachri, M. S. (2011). Efek Hepatoprotektif Ekstrak Metanol Jahe Merah (*Zingiber officinale* roscoe) pada Mencit Jantan yang Diinduksi CCl₄. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan*, 1(2), 35 – 41.
- Barik, G., Latha, C., Zachariah, B. (2019). Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Infertility: An Interventional Study. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 12(3), 204-209.
- Baud, Grace, S., Meiske, S. Sangi., Harry, S. J. Koleangan. (2014). Analisis senyawa metabolit sekunder dan uji toksisitas ekstrak etanol batang tanaman patah tulang (*Euphorbia tirucalli* L.) dengan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT), *Jurnal Ilmiah Sains*, 107-112.
- Caritá, A. C., Fonseca-Santos, B., Shultz, J. D., Michniak-Kohn, B., Chorilli, M., & Leonardi, G. R. (2020). Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 24(xxxx), 102117. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102117>
- Berawi, K.N. & Marini, D. (2018). Efektivitas Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) sebagai Antioksidan. *Agromedicine*, 5(1), 412-417.
- BPOM RI. (2014). *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2014 tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional*. Jakarta : BPOM RI. hal. 1–25.

- Caritá, A. C., Fonseca-Santos, B., Shultz, J. D., Michniak-Kohn, B., Chorilli, M., & Leonardi, G. R. (2020). Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 24(xxxx).
- Chang, C.C., Ming, H.Y., Hwei, M.W., Jiing, C.C. (2002). Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Methods. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10(3), 178-182.
- Chairunnisa, S., Wartini, N.M., Suhendra, L. (2019). Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai Sumber Saponin. *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*, 7(4), 551-560.
- Chen, Q. & Lua, A. C. (2020). Kinetic Reaction and Deactivation Studies on Thermocatalytic Decomposition of Methane by Electroless Nickel Plating Catalyst. *Chemical Engineering Journal*, 389 (November 2019), 124366. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124366>
- Chupin L, Motillon C, Bouhtoury FCE, Pizzi A, Charrier B. (2013). Characterisation of maritime pine (*Pinus pinaster*) bark tannins extracted under different conditions by spectroscopic methods, FTIR and HPLC. *Ind Crops Products* 49: 897-903. DOI: 10.1016/j.indcrop.2013.06.045
- Datu, F.N., Hasri., Pratiwi, D.E. (2021). Identifikasi dan Uji Kestabilan Tanin dari Daging Biji Pangi (*Pangium edule* Reinw.) sebagai Bahan Pewarna Alami. *Jurnal Chemica*, 22(1), 29-34.
- Dayanti, R., & Suyatno. (2013). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Bagian Batang Tumbuhan Paku *Nephrolepis radicans* (BURM.) Kuhn. *UNESA Journal of Chemistry*, 1(1), 86-92.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008, *Farmakope Herbal Indonesia, Edisi I*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2017, *Farmakope Herbal Indonesia, Edisi III*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dewatisari, W.F., Rumiyan, L., Rakhmawati, I. (2017). Rendemen dan Skrining Fitokimia pada Ekstrak Daun *Sansevieria sp.*. *Jurnal Penelitian Pertanian Terapan*, 17(3), 197-202.
- Dhurhania, C.E., & Agil, N. (2018). Uji Kandungan Fenolik Total dan Pengaruhnya terhadap Aktivitas Antioksidan dari Berbagai Bentuk Sediaan Sarang Semut (*Myrmecodia pendens*). *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 5(2), 62-68.
- Dinanti, Brilian, F. Handjani. (2018). Pengaruh Profilaksis Ekstrak Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas L.*) terhadap Kadar Malondialdehid Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karagenan . *Hang Tuah Medical Journal*. Vol 15 (2) :146- 164.
- Edeoga, H.O., Okwu, D.E., & Mbaebra, B.O. (2005). Phytochemical Constituent of Some Nigerian Medicinal Plants. *African Journal of Biotechnology*, 4(7), 685-688.
- Ergina., Nuryanti, S., Pursitasari, I.D. (2014). Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder Pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) Yang Diekstraksi Dengan Pelarut Air Dan Etanol. *J. Akad. Kim*, 3(3), 165-172.
- Fai YM, Tao CC. (2009). Literature review on pharmaceutical activities of oleanolic acid. *Natural Product Medica*, Vol 2, 291- 298.
- Febriani, D., Mulyanti, D., Rismawati, E. (2015). Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata Linn*). *Prosiding Seminar SpeSIA Unisba*, Bandung.

- Firdausi, I., Retnowati, R., Sutrisno. (2015). Fraksinasi Ekstrak Metanol Daun Mangga Kasturi (*Mangifera casturi* Kosterm) dengan Pelarut n-Butanol, *Kimia Student Journal*, 1(1), 785-790.
- Florence, T. M. (1995). The Role of Free Radicals in Disease. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*, 23(1), 3-7.
- Gibson, N. E. (2014). *Efek Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Lidah Buaya (Aloe vera Linn.) Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Jantan Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar yang Diinduksi Parasetamol*. Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas, Tanjungpura). Tidak dipublikasikan.
- Hai, H. N. T., Rimbawanto, A., Prastyono., K, N. K. & Wu, H. (2019). Genetic improvement for essential oil yield and quality in *Melaleuca cajuputi*. *J. Industrial Crop and Product*, 137, 681–686.
- Hairrudin & Dina, H. (2009). Efek Protektif Propolis Dalam Mencegah Stres Oksidatif Akibat Aktifitas Fisik Berat (Swimming Stress). *Jurnal Ilmu Dasar*, 10(2), 207-211.
- Hakim, R.I., Wilson, W., Darmawati, S. (2019). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Ethanol Daun Kayu Putih (*Melaleuca leucadendron* L.) terhadap Pertumbuhan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). *Prosiding Seminar Nasional Unimus*, Semarang.
- Halimu, R.B., Sulistijoawti., Mile, L. (2017). Identifikasi Kandungan Tanin pada *Sonneratia Alba*. *Jurnal Ilmiah Perikanan dan Kelautan*, 5(4), 93-97.
- Halliwell, B. & Whiteman, M. (2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?. *Br J Pharmacol*, 142, 231-55.
- Hanani, E. (2017), *Analisis Fitokimia*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.

- Handoyo, D.L.Y. (2020). Pengaruh Lama Waktu Maserasi (Perendaman) Terhadap Kekentalan Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle*). *Jurnal Farmasi Tinctura*, 2(1), 34-41.
- Harbone, J.B. 1987, *Metode Fitokimia, Penentuan Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*, Terjemahan K. Padmawinata. Ed.ke-2, ITB, Bandung, Indonesia.
- Hardiningtyas, S.D., Purwaningsih, S., Handharyani, E. (2014). Aktivitas Antioksidan Dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-Api Putih. *JPHPI*, 17(1), 80-91.
- Hairrudin & Dina, H. (2009). Efek Protektif Propolis Dalam Mencegah Stres Oksidatif Akibat Aktifitas Fisik Berat (Swimming Stress). *Jurnal ILMU DASAR*, 10(2), 207-211.
- Haryati, N.A., C.S. Erwin. (2015). Uji Toksisitas dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Merah (*Syzygium mytifolium* Walp) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *J. Kimia Mulawarman*, 13(1): 35-39.
- Helfiansah, R., Sastrohamidjojo, H., & Riyanto. (2013). isolasi, identifikasi dan pemurnian senyawa 1,8 sineol minyak kayu putih (*Melaleuca leucadendron* L.). *Journal of Systems Engineering*, 1(1), 19-24.
- Hisayoshi, I., Tamie N., Ninzo M. & Takashi K. (1992). Flow-injection Analysis for Malondialdehyde in Plasma with The Thiobarbituric Acid Reaction. *Clinical Chesmistry*, 38(10): 2061–2065.
- Huy, L.A.P., He, H., Huy, C.P. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal of Biomedical Science*, 4 (2), 89-96.
- Ilyas, A., Novianty, I., Irmayanti. (2015). Senyawa Golongan Steroid Dari Ekstrak N-Heksana Kulit Batang Kayu Bitti (*Vitex cofassus*) Dan Uji Toksisitas Terhadap *Artemia salina* Leach. *Chemica et Natura Acta*, 3(3), 119-123.
- Indrayana. 2008, *Mekanisme Kerja Antioksidan*, EGC, Jakarta, Indonesia.

- Irpandi, I., Troyasmono, L., Prayitno, B. (2016). Penentuan Kadar Flavonoid Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kajajahi (*Leucosyke capitellata* Wedd.). *Jurnal Pharmascience*, 3(1), 93-100.
- Janero, D.R. (1990). Malondialdehyde And Thiobarbituric Acid-Reactivity As Diagnostic Indices Of Lipid Peroxidation And Peroxidative Tissue Injury. *Free Radical Biology & Medicine*, 9, 515-540.
- Kardena, I.M., & Winaya, I.B.O. (2011). Kadar Perasan Kunyit yang Efektif Memperbaiki Kerusakan Hati Mencit yang Dipicu Karbon Tetrachlorida. *Jurnal Veteriner*, 12(1), 34-39.
- Kartika, L., Ardana, M., Rusli, R. (2020). Aktivitas Antioksidan Tanaman Genus *Artocarpus*. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, Samarinda.
- Kartiko, A.B., Harlinda, K., Enih, R. (2021). Karakteristik Minyak Atsiri Daun *Melaleuca leucadendra* L. dari Empat Lokasi yang Berbeda Di Kabupaten Paser Kalimantan Timur. *J Hut Trop*, 5(2), 80-85.
- Katja, D.G., Suryanto, E., Wehantouw F. (2009). Potensi Daun Alpukat (*Persea Americana* Mill) Sebagai Sumber Antioksidan Alami. *Jurnal Teknik Kimia*, 2(1),58-64.
- Kemit, N., Widarta, W.R., Nocianitri, K.A. (2016). Pengaruh Jenis Pelarut Dan Waktu Maserasiterhadap Kandungan Senyawa Flavonoid Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Alpukat (*Persea Americana* Mill). *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan*, 5(2), 130-141.
- Khongsai, S. & Vittaya, L. (2019). Solvent Effect on Phytochemical Screening of *Melaleuca leucadendra* Linn. and *Syzygium cinerea*. *Research Journal Rajamangala University of Technology Srivijaya*, 12(1), 112-119.

- Kim, M.J., Kim, E.J., Park, S.N. (2014). Antioxidative Effect and Component Analysis of Niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) Leaf Extracts. *J. Korean Oil chem. Soc*, 31(4), 771-780.
- Kiswando, A.G. (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*. Vol. 1, No. 2, Juli 2011, 126 – 134.
- Kleiner, D.E., *et al.* (2005). Design and Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, 41, 1313-1321.
- Kumar, B. V., Singh, S., & Verma, R. (2017). Anticancer potential of dietary vitamin D and ascorbic acid: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(12), 2623–2635
- Kumar, V., Abbas, A.K., & Fausto, N. (2009). *Adaptasi, Cedera Dan Kematian Sel, dalam Robbins and Cotran: Dasar Patologi Penyakit. Terjemahan BU Pedit*. 7th ed. Jakarta: EGC.
- Kusnaldi, K., dan Devi, E.T. (2017), Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Pada Ekstrak Daun Seledri (*Apium Graveolens* L.) Dengan Metode Refluks, *Pancasakti Science Education Journal*, 2(1), 56-67.
- Latifa, N.N., Mulqie, L., Hazar, S. (2022). Penetapan Kadar Sari Larut Air Dan Kadar Sari Larut Etanol Simplisia Buah Tin (*Ficus carica* L.). *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 2(2), 1-4.
- Lenny, S. (2006). *Isolasi dan Uji Bioaktivitas Kandungan Kimia Utama Puding Merah dengan Metoda Uji Brine Shrimp*. Skripsi FMIPA Universitas Sumatera Utara. Tidak dipublikasikan.
- Lindawati, N.Y., & Sabilla, H.M. (2020). Penetapan Kadar Total Flavonoid Ekstrak Etanol Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris* l.) dengan Metode Kompleks

- Kolorimetri Secara Spektrofotometri Visibel. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 6(1), 83-91.
- Mahardani, O.T., & Yuanita, L. (2021). Efek Metode Pengolahan Dan Penyimpanan Terhadap Kadar Senyawa Fenolik Dan Aktivitas Antioksidan. *UNESA Journal of Chemistry*, 10(1), 64-78.
- Marciniak, A., Brzeszczynska, J., Gwozdziński, K., Jegier, A. (2009). Antioxidant Capacity and Physical Exercise. *Biology of Sport*, 26(3), 197-213.
- Marianne, Popi, P., Bobby, T.B. (2018). Uji Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Etanol Rimpang Temu Giring (*Curcuma Heyneana*) dan Daun Pugun Tanah (*Curanga Fel-Terrae*) Menggunakan Metode Diphenyl Picrylhydrazil (DPPH). *Talenta Conference Series*, 1 (2), 398-404.
- Marliana, S.D., Saleh, C. 2011. Uji Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kasar Etanol, Fraksi n-Heksana, Etil asetat, dan Metanol dari Buah Labu Air (*Lagenari Siceraria* (Morliana). *J. Kimia Mulawarman*, 8(2), 39-63.
- Marpaung, M.P & Septiyani, A. (2020). Penentuan Parameter Spesifik Dan Nonspesifik Ekstrak Kental Etanol Batang Akar Kuning (*Fibraurea chloroleuca* Miers). *Journal of Pharmacopolium*, 3(2), 58-67.
- Maulana, M. (2018). Profil Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Ekstrak Daun Bidara Arab (*Ziziphus spina cristi*. L) berdasarkan Variasi Pelarut. *Skripsi*. Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Maulana, A., Naid, T., Dharmawati, D.T., Pratama, M. (2019). Analisa Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam) dengan Metode Frap (*Ferric Reducing Antioxidant Power*). *BIONATURE*, 20(1), 27-33.
- Maulidah, S. (2010). Struktur pasar minyak kayu putih (*Melaleuca leucadendron* oil). *Jurnal Manajemen Pemasaran*, 5(1), 9-13.

- Maulida, W., Fadraersada, J., Rijai, L. (2016). Isolasi Senyawa Antioksidan Dari Daun Pila – Pila (*Mallotus paniculatus*). *Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian Ke-4*, Samarinda.
- Meisarani, A. & Ramafhania, A.M. (2016). Kandungan Senyawa Kimia dan Bioaktivitas. *Farmaka*, 14(2), 123-144.
- Mishra, A & Shukla, M. (2022). Neurobehavioural Screening Of *Melaleuca Leucadendra* In Animal Models. *International Journal of Progressive Research In Engineering Management And Science*, 2(1), 161-170.
- Mukhriani. (2014). Ekstraksi, Pemisahan Senyawaa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*, 7(2), 361-367.
- Mulianto, N. (2020). Malondialdehid sebagai Penanda Stress Oksidatif pada Berbagai Penyakit Kulit. *Jurnal Cermin Dunia Kedokteran*, 47(1), 39-44.
- Mulyani, L.N., Larasati, V., Herlina., Permahani, A. (2018). A Natural Combination Extract Of Mangosteen Pericarp And Phycocianin Of Spirullina Platensis Decreases Plasma Malonaldialdehyde Level In Acute Exercise-Induced Oxidative Stress. *Majalah Ilmiah Sriwijaya*, 30(17), 1-17.
- Murelina. (2018). Perbandingan Kadar Fenolik Total Sari Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana*) Segar dan Terfermentasi. *Journal Cis-Trans (JC-T)*, 2(2), 20-24.
- Nahor, E.M., Rumagit, B.i., you, H.Y. (2020). Perbandingan Rendemen Ekstrak Etanol Daun Andong (*Cordyline futilosa* L.) Menggunakan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokhletasi. *Prosiding Seminar Nasional*, Manado.
- Najib, A, dkk. (2017). Standarisasi Ekstrak Air Daun Jati Belanda Dan Teh Hijau. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 4(2), 241-245.
- Nandi, A., Liang, J.Y., Chandan, K.J., Nilanjana, D. (2019). Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-19.

- Nisma, F., Situmorang, A., & Fajar, M. (2010). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Bunga Rosella (*Hibiscus sabdarifia* L.) Berdasarkan Aktivitas SOD (Superoxyd Dismutase) dan Kadar MDA (Malonildialdehyde) pada Sel Darah Merah Domba yang Mengalami Stres Oksidatif In Vitro. *Farmasains*, 1(1): 18-24.
- Nofita, D., Sari, S.N., Mardiah, H. (2020). Penentuan Fenolik Total dan Flavonoid Ekstrak Etanol Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata* J.R& G.Forst) secara Spektrofotometri. *Chimica et Natura Acta*, 8(1), 36-41.
- Nuraeni, A.D., Reza, A.K. (2021). Uji Aktivitas Antibakteri *Propionibacterium acnes* Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Karuk (*Piper sarmetosum* Roxb. Ex. Hunter) serta Analisis KLT Bioautografi. *Journal Riset Farmasi*, 1(1), 9-15.
- Nurmila., Sinay, H., Watuguly, T. (2019). Identifikasi Dan Analisis Kadar Flavonoid Ekstrak Getah Angsana (*Pterocarpus indicus* Willd) Di Dusun Wanath Kecamatan Leihitu Kabupaten Maluku Tengah. *Biopendix*, 5(2), 65-71.
- Octaviany, V.D., Yusmaini, H., Simanjuntak, K. (2017). Uji Efektivitas Ekstrak Kulit Apel (*Malussylvestris-mill*) VAR. Rome Beauty terhadap Kadar Enzim SGPT Tikus (*Rattusnorvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi CCL4 (Karbon Tetra Klorida). *Jurnal Profesi Medika*, 11(2).
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95:351–8
- Pakaya, D. (2014). Peranan Vitamin C pada Kulit. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*, 1(2), 45-54.
- Pala, F.S., & Gurkan, H. (2008). The Role of Free Radicals in Ethio-pathogenesis of Disease. *Advance in Molecular Biology*, 1, 1-9.

- Palawe, J.F., & Sri, B.T. (2018). Analisis Kandungan Karotenoid sebagai Antioksidan dari Rumput Laut (*Euccema cottoni*). *Jurnal Ilmiah Tindalung*, 4(1), 6-9.
- Panagan, A.T. (2011). Pengaruh Penambahan Tepung Wortel (*Daucus carota* L.) terhadap Bilangan Peroksida dan Asam Lemak Bebas pada Minyak Goreng Curah. *Jurnal Penelitian Sains*. 14(2), 1404-1418.
- 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.
- Peramahani, A. (2016). *Aktivitas Antioksidan dari Kombinasi Fikosianain Spirulina Platensis dan Ekstrak Kulit Manggis (Garcinia Mangostana L.) Secara In Vitro dan In Vivo*, Skripsi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya. Tidak dipublikasikan.
- Pino, J.A., Regalado, E.L., Rodriguez, J.L., Fernandez, M.D. (2010), Phytochemical Analysis and in vitro Free-Radical-Scavenging Activities of the Essential Oils from Leaf and Fruit of *Melaleuca leucadendra* L. *Chemistry & Biodiversity*, 7(9), 2281-2288.
- Pitriani, N., Hermansyah, H., Ferlinahayati. (2022). Antibacterial Activity of Tropical Plants (*Morinda citrifolia* and *Melaleuca leucadendra*) against *Pneumonia*-causing Bacteria. *Indonesian Journal of Fundamental and Applied Chemistry*, 8(1), 8-16.
- Pramono, A.A., Syamsuwida, D., Aminah, A. (2016). *Variasi Produk Benih Gelam (Melaleuca leucadendron) pada Beberapa Tegakan di Sumatera Selatan*, Prosiding Seminar Nasional Masyarakat Biodiversitas Indonesia. Palembang.
- Pratiwi, S., Durry, M.F., Kairupan, C. (2016). Gambaran histopatologik hati tikus wistar yang diberi minuman kopi pasca induksi karbon tetraklorida (CCl₄). *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, 4(1), 42-48.

- Pujiarti, R., Ohtani, Y., and Ichiura, H. (2011). Physicochemical properties and chemical compositions of *Melaleuca leucadendron* leaf oils taken from the plantations in Java, Indonesia. *J. Wood Sci*, 57(2), 446–451.
- Putri, D.M., & Lubis, S.S. (2020). Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Daun Kalayu (*Erioglossum rubiginosum* (Roxb.) Blum). *AMINA*, 2(3), 120-125.
- Qazi, M.A., Molvi, K.I. (2018). Free Radical and Their Management. *American Journal of Pharmacy and Health Research*, 4 (6), 1-10.
- Ramadhania, Z.M., *et al.* (2016). Antioxidant Activity From Ten Species of Myrtaceae. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(14), 1-7.
- Rao, R.S. & Ian, M.M. (2011). Pattern of Occurrence and Occupancy of Carbonylation Sites in Proteins. *Proteomics*, 11(21), 4166-4173.
- Reiza, I.A., Rijai, L., Mahmudah, F. (2019). Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr). *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conference*, Samarinda.
- Robins dan Kumar. 1992. *Buku Ajar Patologi I*. Jakarta : Penerbit Buku kedokteran EGC.
- Robinson T. (1995). Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi. Penerjemah: K. Padmawinata. Edisi IV. Bandung: ITB Press.
- Rorong, J.A., (2012). Phytochemical analysis of eceng gondok (*Eichhornia crassipes*) of agriculture waste as biosensitizer for ferri photoreduction process. *J. Int. Agrivita*. Universitas Brawijaya Malang.
- Rosidah, I., Zainuddin., Agustini, K., Bunga, O., Pudjiastuti, L. (2020). Standardisasi Ekstrak Etanol 70% Buah Labu Siam (*Sechium edule* (Jacq.) Sw.). *Farmasains*, 7(1), 13-20.

- Rullier, A., Trimoulet, P., & Neau, D. (2004). Fibrosis is Worse in HIV-HCV Patients With Low-Level Immunodepression Referred for HCV Treatment than in HCV-Matched Patients. *Human Pathology*, 35,1088- 1094.
- Rusiani, E.,Junaidi, S., Subiyono, H.S., Sumartingsih, S. (2019). Suplementasi Vitamin C dan E untuk Menurunkan Stres Oksidatif Setelah Melakukan Aktivitas Fisik Maksimal. *Media Ilmu Keolahragaan Indonesia*, 9(2), 32-37.
- Rusli, M.S. 2010. *Sukses Memproduksi Minyak Atsiri*. Jakarta: Agromedia Pustaka
- Sandhiutami, N.M.D., Desmiaty, Y. Anbar, A. (2016). Efek Antioksidan Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap Aktivitas Enzim Superoksida Dismutase dan Kadar Malondialdehid pada Mencit Stress Oksidatif dengan Perenangan. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 14(1), 26-32.
- Sangi, M., Runtuwene, M.R., Simbala, H.E., Makang, M.A. (2008). Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat Di Kabupaten Minahasa Utara. *Chem. Prog*, 1(1), 47-53.
- Santoso, P., & Yuda, P.E. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etil Asetat Buah Dewandaru (*Eugenia uniflora L.*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 2(2), 28-33.
- Sari, W.M., Wahdaningsih, S., Untari, E.K. (2014). Efek Fraksi n-Heksana Kulit *Hylocereus polyhizus* terhadap Kadar Malondialdehida Tikus Stress Oksidatif. *Pharm Sci Res*, 1(3), 154-165.
- Satria, R., Hakim, A.R., Darsono, P.V. (2022). Penetapan Kadar Flavonoid Total Dari Fraksi n-Heksana Ekstrak Daun Gelinggang dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Journal of Engineering, Technology & Applied Science*, 4(1), 33-46.

- Sawant, S.P., *et al.* (2003). Potentiation of Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity and Lethality in Type 2 Diabetic Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(2), 694–704.
- Senet, M.R.M., *et al.* (2018). Penentuan Kandungan Total Flavonoid Dan Total Fenol Dari Akar Kersen (*Muntingia Calabura*) Serta Aktivitasnya Sebagai Antioksidan. *Jurnal Kimia*, 12(1), 13-18.
- Septiana, W.C., Ardiaria, M. (2016). Efek Pemberian Seduhan Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) Tikus Sprague Dawley Dislipidemia. *Journal of Nutrition College*, 5(4), 344-352.
- Septiani, N.N., Loho, L., Lintong, P. (2016). Gambaran histopatologik hati tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi monosodium glutamate (msg) dan diberikan sari air bawang daun (*Allium fistulosum* L.). *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, 4(2), 20-27.
- Septiani, N.K., Parwata, M.O., Putra, A.A. (2018). Penentuan Kadar Total Fenol, Kadar Total Flavonoid Dan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Gyrinops versteegii*). *Jurnal Matematika, Sains, dan Pembelajarannya*, 12(1), 78-89.
- Setzer WN. 2008. Non-intercalative triterpenoid inhibitors of topoisomerase ii: a molecular docking study. *Compounds Journal*, Vol 1, 13-17.
- Sholikha, W. & Wulandari, A. (2022). Tyrosinase Inhibition Activity and Phytochemical Screening of *Melaleuca leucadendron* L. Leaves. *Borneo Journal of Pharmacy*, 15(3), 202-208.
- Simaremare, E.S. (2014). Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana* (Roxb.) Wedd). *PHARMACY*, 11(1), 98-107.
- Sinha, A.K. (1972). Calorimetric Assay of Catalase. *Analytical Biocijemistry*, 47, 380-394. Sudhoff, H. (2015). 1,8-Cineol reduces mucus-production in a novel human ex vivo model of late rhinosinusitis. *PLoS One*, 10 (7), 1–12.

- Sukmawato., Sudewi, S., Pontoh, J. (2018). Optimasi Dan Validasi Metode Analisis Dalam Penentuan Kandungan Total Flavonoid Pada Ekstrak Daun Gedi Hijau (*Abelmoscus manihot* L.) Yang Diukur Menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(3), 32-41.
- Suwartini, L., Yanti, N., Efrinalia, W. (2021). Optimasi Kondisi Pengujian Senyawa Flavonoid Total di dalam Ekstrak Tanaman Sebagai Pengayaan Bahan Ajar Praktikum Makromolekul dan Hasil Alam di Laboratorium Kimia Organik. *Jurnal Penelitian Sains*, 23(1), 28-35.
- Sriwahyuni I. 2010. Uji fitokimia ekstrak tanaman anting-anting (*Acalypha Indica* Linn) dengan variasi pelarut dan uji toksisitas menggunakan brine shrimp (*artemia salina leach*). *Skripsi*. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim. Malang.
- Suharyanto., & Prima, D.A. (2020). Penetapan Kadar Flavonoid Total Pada Juice Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Yang Berpotensi Sebagai Hepatoprotektor Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 4(2), 110-119.
- Suleman, I.F., Sulistijowati, R., Manteu, S.H., Nento, W.R. (2022). Identifikasi Senyawa Saponin Dan Antioksidan Ekstrak Daun Lamun (*Thalassia hemprichii*). *Jambura Fish Processing Journal*, 4(2), 94-102.
- Sulistiyarini, I., Sari, D.A., Wicaksono, T.A. (2020). Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Batang Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*). *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*, 5(1), 56-62.
- Supriningrum, R., Fatimah, N., Purwanti, Y.E. (2019). Karakterisasi Spesifik Dan Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun PutAT. *Al Ulum Sains dan Teknologi*, 5(1), 6-12.
- Surh, J. & Mi-Yun, J. (2012). Antioxidant and Anti-inflammatory Activities of Butanol Extract of *Melaleuca leucadendron* L. *Prev Nutr Food Sci*, 17, 22-28.

- Suryadinata, R.V. (2018). Pengaruh Radikal Bebas Terhadap Proses Inflamasi pada Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). *Amerta Nutrition*, 2(4), 317-324.
- Susantingsih, T. (2015). Obesitas dan Stress Oksidatif. *Jurnal Kedokteran Unila*, 5(9), 89-93.
- Syafa'ah, N., Rubiyanti, R., Aji, N. (2019). Pengaruh Pelarut Campur Etil Asetat Dan N-Heksan Terhadap Rendemen Dan Golongan Senyawa Ekstrak Biji Alpukat. *Media Informasi*, 15(1), 54-64.
- Syahrin, S., Kairupan, C., Loho, L. (2016). Gambaran histopatologik hati tikus Wistar yang diberi ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) setelah diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄). *Jurnal e-Biomedik*, 4(2).
- Syarif, R.A., Handayani, V., Angraeni, A. (2022). Standarisasi Ekstrak Etanol Buah Bintaro (*Cerbera odollam Gaertn.*) Sebagai Obat Tradisional. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 9(2), 7-13.
- Tahir, M., Muflihunna, A., Syafrianti. (2017). Penentuan Kadar Fenolik Total Ekstrak Etanol Daun Nilam (*Pogostemon cablin Benth.*) Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 4(1), 215-218.
- Tarigan, T., Batubara, L., Ngestiningsih, D. (2018). Uji Efektivitas Vitamin C Dalam Meningkatkan Kadar Superoksida Dismutase (SOD) Plasma Tikus Sprague Dawley Yang Terpapar Heat Stress. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 7(2), 1334-1343.
- Tatukude, P., Loho, L., Lintong, P. (2014). Gambaran Histopatologi Hati Mencit Swiss Yang Diberi Air Rebusan Sarang Semut (*Myrmecodia pendans*) Paska Induksi Dengan Carbon Tetrachlorida (CCl₄). *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, 2(2), 453-466.
- Topcu T, Ertasb A, Kolakb U, Öztürk M, Ulubelen A. 2007. Antioxidant activity tests on novel triterpenoids from *Salvia macrochlamys*. *ARKIVOC*, Vol 7, 195-208.

- Tuslina, L., Indra. (2013). Uji Reaktivitas Antioksidan Senyawa *s-allyl cysteine* dan *s-allyl-mercapto-l-cysteine* dengan Metode Kimia Komputasi PM3. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 9(1), 36-41.
- Ugwu, C.E., Stephen, M.S. (2021). Medicinal plants with hepatoprotective potentials against carbon tetrachloride-induced toxicity: a review. *Egyptian Liver Journal*, 11(88), 1-26.
- Ukit, U., Widiana, A., Rahmawati, E., Hasby, R.M. Antibacterial activities test of Cajuput Leaf Waste extract (*Melaleuca cajuputi* Powell) on Pathogenic Bacteria. *Journal of Physics: Conference Series*, 1402, 1-6.
- Untari, E.K., Wahdaningsih, S., Damayanati, A. (2014). Efek Fraksi n-heksana Kulit *Hylocereus polyrhizus* Terhadap Aktivitas Katalase Tikus Stres Oksidatif. *Pharm Sci Res*, 1(3), 141-153.
- Utami, R. (2014). Ekstraksi Pektin dari Kulit Kakao dengan Pelarut Ammonium Oksalat. *Skripsi*. Fakultas Pertanian. Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Utami, Y.P., Umar, A.H., Syahrani, R., Kadullah, I. (2017). Standardisasi Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun Leilem (*Clerodendrum minahassae* Teijsm. & Binn.). *JPMS*, 2(1), 32-39.
- Uthia, R., Arifin, H., & Efrianti, F. (2017). Pengaruh Hasil Fraksinasi Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum Sanctum* L.) Terhadap Aktivitas Susunan Saraf Pusat Pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Higea*, 9(1), 85-95.
- Utari, G.S., & Astika, W.U. (2016). Kerusakan Hepar Dan Kadar Enzim Katalase Tikus Wistar Terpapar Fluphenazine Decanoate. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 5(4), 944-953.
- Verawati., Dedi, N., Petmawati. (2017). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Fenolat Total Dan Aktivitas Antioksidan Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.). *Jurnal Katalisator*, 2 (2), 53-60.

- Vifta, R.L., & Advitasari, Y.D. (2018). Skrining Fitokimia, Karakterisasi, dan Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* B.). *Prosiding Seminar Nasional Unimus*, Semarang.
- Wang, T., Li, Q., & Bi, K. (2018). Bioactive Flavonoids in Medicinal Plants: Structure, Activity and Biological Fateasian. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 12-23.
- Wardoyo, R.A., Qomariyah, N., Purnama, E.R. (2023). Pengaruh Ekstrak Daun Belimbing Wuluh terhadap Kadar Malondialdehid dan Waktu Koagulasi Mencit Diabetes. *LenteraBio*, 12(1), 1-8.
- Warnis, M., Salsabila, J., Rulianti, M.R. (2021). Pemeriksaan Rendemen, Kadar Sari Larut Air, dan Kadar Sari Larut Etanol dari Ekstrak Batang Brotowali. *Jurnal Kesehatan Pharmast (JKPharm)*, 3(2), 118-1223.
- Werdhasari, A. (2014). Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 3(2), 59-68.
- Wibawa, J.C., Arifin, M.Z., Herawati, L. (2020). Mekanisme Vitamin C Menurunkan Stres Oksidatif Setelah Aktivitas Fisik. *JOSSAE (Journal of Sport Science and Education)*, 5(1), 57-63.
- Wijaya, S.M., Lisdiana., Setiati, N. (2014). Pemberian Ekstrak Benalu Mangga terhadap Perubahan Histologis Hepar Tikus yang Diinduksi Kodein. *Journal of Biology & Biology Education*, 6(2), 104-110.
- Wijaya, H., Novitasari., Jubaidah, S. (2018). Perbandingan Metode Ekstraksi Terhadap Rendemen Ekstrak Daun Rambai Laut (*Sonneratia caseolaris* L. Engl). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 4(1), 79-83.
- Winahyu, D.A., Retnaningsih, A. Aprillia, M. (2019). Determination of Flavonoid Levels in Raru Wood Stone (*Cotylelobiummelanoxylo*nP) with Method Uv-Vis. *Jurnal Analisis Farmasi*, 4(1), 29-36.

- Wibowo, M.A., Sari, D.N., Jayuska, A., Ardianingsih, P. (2021). Komposisi Senyawa Bioaktif Dan Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiri Daun Kayu Putih (*Melaleuca cajuputi*) Dari Kota Singkawang, *Jurnal Biopropal Industri*, 12(1), 1-7.
- Wulansari, A.N. (2018) Alternatif Cantingi Ungu (*Vaccinium varingiaefolium*) sebagai Antioksidan Alami: Review. *Farmaka*, 16(2), 419-429.
- Wuryastuti, H., (2000). *Stres Oksidatif dan Implikasinya Terhadap Kesehatan*. (Pidato) Pengukuhan Guru Besar UGM, Yogyakarta.
- Yasin, M., et al. (2021). River Tea Tree Oil: Composition, Antimicrobial and Antioxidant Activities, and Potential Applications in Agriculture, *Plants*, 10, 2-14.
- Yimcharoen, M., Kittikunnathum, S., Suknikorn, C., Nak-On, W., Yeethong, P., Anthony, T. G., & Bunpo, P. (2019). Effects of ascorbic acid supplementation on oxidative stress markers in healthy women following a single bout of exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 1–9.
- Yulianti, A., Pamudjo, I., Berlianti, M.F. (2018). Pengembangan Metode Analisis Cemar Logam Timbal (Pb) Pada Asam Askorbat Dengan Teknik SSA. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 18(1), 123-127.
- Yuslianti, E.R. 2018, *Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan*, Deepublish, Yogyakarta, Indonesia.
- Zirconia, A., Kurniasih, N., Amalia, V. (2015). Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) dengan Metode Pereaksi Geser. *Al Kimiya*, 2(1), 9-17.
- Zukowski, P., Maciejczyk, M, Waszkiel. (2018). Sources of Free Radicals and Oxidative Stress in The Oral Cavity. *Journal Archive of Oral Biology*, 92, 8-17.

Zulkarnain, F., Karim, A., and Vanchapo, A.R. (2022). Uap Minyak Kayu Putih Efektif Menurunkan Sesak Napas Pada Pasien Asma Bronkial. *J. Penelit. Keperawatan*, 8(2), 212–216.