

**EFEK PREVENTIF FRAKSI ETIL ASETAT DAUN MELINJO
(*Gnetum gnemon* L.) SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR PADA
TIKUS PUTIH JANTAN DIINDUKSI KARBON
TETRAKLORIDA**

SKRIPSI

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



OLEH :

SHERENANDA ANNISA PUTRI

08061282025064

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Efek Preventif Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo
(*Gnetum gnemon* L.) sebagai Hepatoprotektor pada
Tikus Putih Jantan diinduksi Karbon Tetraklorida

Nama Mahasiswa : Sherenanda Annisa Putri

NIM : 08061282025064

Jurusan : Farmasi


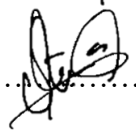
Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 11 Juni 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 21 Juni 2024

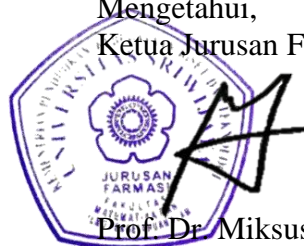
Pembimbing :

1. Apt. Herlina, M.Kes
NIP. 197107031998022001
(.....)
2. Dr. Ferlinahayati, M.Si
NIP. 197402052000032001
(.....)

Pembahas :

1. Prof. Dr. Elfita, M.Si
NIP. 196903261994122001
(.....)
2. Apt. Sternatami Liberitera, M.Farm.
NIP. 199403182022032018
(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Efek Preventif Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo
(*Gnetum gnemon* L.) sebagai Hepatoprotektor pada
Tikus Putih Jantan diinduksi Karbon Tetraklorida

Nama Mahasiswa : Sherenanda Annisa Putri

NIM : 08061282025064


Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 09 Juli 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 09 Juli 2024


Ketua :

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


()

Anggota :

1. Dr. Ferlinahayati, M.Si.
NIP. 197402052000032001

()

2. Prof. Dr. Elfita, M.Si.
NIP. 196903261994122001

()

3. Apt. Vitri Agustiarini, M.Farm.
NIP. 199308162019032025

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Sherenanda Annisa Putri

NIM : 08061282025064

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.

Inderalaya, 10 Juli 2024

Penulis



Sherenanda Annisa Putri

NIM. 08061282025064

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

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

Nama : Sherenanda Annisa Putri

NIM : 08061282025064

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 10 Juli 2024

Penulis



Sherenanda Annisa Putri

NIM.08061282025064

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Papah, Mamah, Kakak, Sahabat serta semua orang yang mendukung dan memberikan semangat kepada penulis.

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

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

“Terlambat bukan berarti gagal, cepat bukan berarti hebat. Terlambat bukan menjadi alasan untuk menyerah, setiap orang memiliki proses yang berbeda. Proses itu paling penting, karena Allah telah mempersiapkan hal baik dibalik kata proses yang kamu anggap rumit.”

“Jika kamu merasa kesulitan menghadapi keraguan dan ketidakpastian. Izinkanlah dirimu untuk maju perlahan. Langkah demi langkah, mungkin kamu akan menemukan ada satu langkah yang kamu lewati dan kamu akan berhasil melaluinya.”
(Kim Seokjin)

”Tetaplah berusaha ditengah kegagalan dan tetaplah kuat ditengah badai cobaan. Hidup yang indah bukan dengan berleha-leha, namun diperjuangkan dengan penuh suka cita”

”Mulailah berdamai dengan keadaan dan berusaha maju”
(Hanif *Clash of Champions*)

Motto :

“Work until you don’t have to introduce yourself”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Efek Preventif Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai Hepatoprotektor pada Tikus Putih Jantan diinduksi Karbon Tetraklorida”. 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 rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini tepat waktu.
2. Papah dan Mamah tersayang, Junaidi Iskandar dan Tating Widaningsih, dua orang yang sangat berjasa dalam hidup penulis. Alhamdulillah kini penulis sudah berada di tahap ini, menyelesaikan karya tulis sederhana. Menjadi suatu kebanggaan memiliki kedua orang tua yang mendukung anaknya untuk mencapai cita-cita. Terima kasih sudah memberikan pengorbanan yang begitu besar, memberikan kasih sayang, cinta, dukungan, dan motivasi serta perhatian yang sangat berharga untuk penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan studi ini
3. Saudara kandung penulis, Achmad Fachmi Giansyah dan Muhammad Raynandi Febian yang turut memberikan doa, memberi semangat, dan menghibur penulis.
4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E, M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak 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 dapat berjalan dengan lancar

5. Dosen pembimbing saya, Ibu Apt. Herlina, M.Kes dan Ibu Dr. Ferlinahayati, M.Si yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, mendoakan, memberikan semangat dan motivasi dalam menyelesaikan penelitian.
6. Ibu Apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin selaku Dosen Pembimbing Akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
7. Ibu Prof. Dr. Elfita, M.Si, Ibu Apt. Sternatami Liberitera, M.Farm, dan Ibu Apt. Vitri Agustiarini, M.Farm selaku dosen pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
8. Semua dosen yang telah mengajarkan dan mendidik saya dengan penuh rasa sabar dan ikhlas, sehingga ilmu yang saya dapatkan di bangku perkuliahan dapat menjadi ilmu yang bermanfaat bagi semua orang.
9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, dan Kak Fit,) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Teruntuk Sahabat-sahabat tercinta Rara, Miftah, Fahma, Rere, Adel, Monic, Ate, Wifa, Nabila, dan Julia terima kasih selalu mendengarkan keluh kesah penulis, selalu menghibur dan memberikan semangat dorongan kepada penulis hingga menyelesaikan penelitian dan masa perkuliahan ini. Ucapan syukur kepada Allah SWT karena telah memberikan sahabat terbaik seperti kalian, *see you on top guys*.
11. Partner penelitianku sekaligus sahabat dari awal perkuliahan Azzahra Aprilia Putri, terima kasih banyak sudah menemani dan memberikan semangat serta berjuang hingga menjadi sarjana bersama, terima kasih sudah kebersamaan hingga detik ini.
12. Sahabat-sahabat penulis sejak SMA (Mutiara Azzahra, Pratiwi Amalia, Bintang Asyura, dan Nacha Permaiswary) yang telah menemani, memberikan semangat, menghibur, dan mendengarkan keluh kesah penulis.

13. Kak Fadhil Abdillah Riyadi sebagai kakak asuh, Ratika Puteri sebagai seperkasuhan dan Alya Nabila sebagai adik asuhku, terima kasih sudah memberikan dukungan dan support selama perkuliahan sehingga penulis mampu menyelesaikan penelitian dan perkuliahan ini.
14. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2020, terkhusus Farmasi B yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terima kasih banyak atas kebersamaan, pengalaman, dan kenangan yang telah dilewati selama 4 tahun ini.
15. Kakak-kakak Farmasi 2016, 2017, 2018 dan 2019 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2021, 2022 dan 2023 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
16. Seluruh pihak terkait yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.
17. Terakhir, kepada diri saya sendiri. Sherenanda Annisa Putri. Terima kasih atas segala kerja keras dan semangatnya, walau sering kali merasa putus asa atas apa yang diusahakan dan belum berhasil, namun terima kasih tetap menjadi manusia yang selalu mau berusaha dan tidak lelah mencoba. Berbahagialah selalu dimanapun berada, Sheren. Mari bekerja sama untuk lebih berkembang lagi menjadi pribadi yang lebih baik dari hari ke hari.

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

Inderalaya, 07 Juli 2024

Penulis



Sherenanda Annisa Putri

NIM. 08061282025064

Preventive Effects of Ethyl Acetate Fraction of Melinjo Leaves (*Gnetum gnemon* L.) as Hepatoprotector in Male White Rats Induced by Carbon Tetrachloride

Sherenanda Annisa Putri
08061282025064

ABSTRACT

Melinjo leaves (*Gnetum gnemon* L.) is a plant that is often used as a medicinal ingredient because it has a high content of secondary metabolites. Secondary metabolites that are thought to act as hepatoprotectors are flavonoid. This study aims to determine the decrease in SGPT and SGOT levels of various doses, determine ED₅₀ (Effective Dose 50) and determine the effect on the macroscopic and histopathological of the liver treated with ethyl acetate fraction of melinjo leaves. The test animals used were divided into 7 groups, consisting of normal group that was only given a 0.5% Na CMC suspension, a positive control group using 100 mg/kgBW silymarin, a negative control groups using 0.5% Na CMC suspension and test groups I, II, III, and IV given ethyl acetate fractions of melinjo leaves at doses of 10, 20, 40, and 80 mg/kgBW, respectively. Testing was carried out for 7 days and on the 8th day all groups except the normal group were induced with CCl₄ 1 mL/kgBW. The parameters used were SGPT and SGOT levels as well as macroscopic and histopathological liver observations. The results of the analysis of measurement levels showed that there was a significant difference ($p < 0.05$) between the negative control group and test groups I, II, III, and IV on SGPT and SGOT levels and there was no significant difference ($p > 0.05$) between test group IV and positive control. Based on the relationship of the hepatoprotector percent to fraction dose, the ED₅₀ value of the ethyl acetate fraction of melinjo leaves is 30.98 mg/kgBW. Overall, the ethyl acetate fraction of melinjo leaves can reduce SGPT and SGOT levels and provide better macroscopic and histopathological results than the negative control group, but the use of ethyl acetate fraction of melinjo leaves at a dose of 80 mg/kgBW gives the best results compared to other doses, so that the dose shows a significant preventive effect as a hepatoprotector in male white rats induced by CCl₄.

Keywords : *Gnetum gnemon* Linn, Hepatoprotector, Ethyl Acetate Fraction of Melinjo Leaves, SGPT, SGOT

Efek Preventif Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai Hepatoprotektor pada Tikus Putih Jantan diinduksi Karbon Tetraklorida

Sherenanda Annisa Putri
08061282025064

ABSTRAK

Daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) merupakan tanaman yang sering dijadikan sebagai bahan obat dikarenakan memiliki kandungan metabolit sekunder yang tinggi. Metabolit sekunder yang diduga berperan sebagai hepatoprotektor adalah flavonoid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penurunan kadar SGPT dan SGOT dari berbagai dosis, menetapkan ED₅₀ (*Effective Dose 50*) dan menentukan pengaruh terhadap gambaran makroskopis dan histopatologi hati yang diberi perlakuan fraksi etil asetat daun melinjo. Kelompok hewan uji yang digunakan terbagi atas 7 kelompok, terdiri dari kelompok normal yang hanya diberikan suspensi Na CMC 0,5%, kelompok kontrol positif menggunakan silimarin 100 mg/kgBB, kelompok kontrol negatif menggunakan suspensi Na CMC 0,5% dan kelompok uji I, II, III, dan IV diberikan fraksi etil asetat daun melinjo dengan dosis masing-masing 10, 20, 40, dan 80 mg/kgBB. Pengujian dilakukan selama 7 hari dan pada hari ke-8 semua kelompok kecuali kelompok normal diinduksi dengan CCl₄ 1 mL/kgBB. Paramater yang digunakan berupa kadar SGPT dan SGOT serta pengamatan hati secara makroskopis dan histopatologi. Hasil analisis pengukuran kadar menunjukkan terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol negatif dan kelompok uji I, II, III, dan IV terhadap kadar SGPT dan SGOT serta tidak terdapat perbedaan signifikan ($p > 0,05$) antara kelompok uji IV dengan kontrol positif. Berdasarkan hubungan persen hepatoprotektor terhadap dosis fraksi, maka nilai ED₅₀ fraksi etil asetat daun melinjo adalah 30,98 mg/kgBB. Secara keseluruhan, fraksi etil asetat daun melinjo dapat menurunkan kadar SGPT dan SGOT serta memberikan hasil gambaran makroskopis dan histopatologi yang lebih baik dibanding kelompok kontrol negatif, namun penggunaan fraksi etil asetat daun melinjo dosis 80 mg/kgBB memberikan hasil terbaik dibandingkan dosis lainnya, sehingga dosis tersebut menunjukkan efek preventif yang signifikan sebagai hepatoprotektor pada tikus putih jantan yang diinduksi CCl₄.

Kata Kunci : *Gnetum gnemon* Linn, Hepatoprotektor, Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo, SGPT, SGOT

DAFTAR ISI

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
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR ISTILAH	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 Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Melinjo.....	6
2.1.2 Kandungan Kimia Daun Melinjo.....	7
2.1.3 Manfaat Melinjo.....	10
2.2 Ekstraksi dan Fraksinasi	11
2.2.1 Ekstraksi.....	11
2.2.2 Fraksinasi	12
2.3 Hati.....	13
2.3.1 Kerusakan Hati.....	14
2.3.2 Pemeriksaan Fungsi Hati	15

2.4 Silimarín.....	17
2.5 Karbon Tetraklorida	18
2.6 Hewan Percobaan.....	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	21
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	21
3.2 Alat dan Bahan.....	21
3.2.1 Alat.....	21
3.2.2 Bahan	21
3.3 Hewan Uji	22
3.4 Metode Penelitian	22
3.4.1 Pengambilan Sampel.....	22
3.4.2 Preparasi Sampel.....	22
3.4.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Melinjo.....	23
3.4.4 Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo.....	23
3.4.5 Uji Skrining Fitokimia	24
3.4.6 Penentuan Kadar Flavonoid Total.....	26
3.4.7 Persiapan Hewan Uji.....	27
3.4.8 Pembuatan Sediaan Uji	28
3.4.9 Perlakuan Hewan Uji	29
3.4.10 Pengukuran Kadar SGPT dan SGOT.....	30
3.4.11 Pengamatan Makroskopis Hati	30
3.4.12 Pembuatan dan Pengamatan Preparat Histopatologi Hepar.....	31
3.4.13 Penentuan Nilai ED ₅₀	32
3.4.14 Analisis Data	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	34
4.1 Preparasi Sampel.....	34
4.2 Ekstraksi.....	35
4.3 Fraksinasi	36
4.4 Hasil Uji Fitokimia	37
4.5 Hasil Penentuan Kadar Flavonoid Total	41
4.6 Uji Aktivitas Hepatoprotektor.....	42
4.7 Pengaruh Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo pada SGPT dan SGOT	45
4.8 Penentuan ED ₅₀	51
4.9 Pengamatan Makroskopis Hati	52

4.10 Pengamatan Histopatologi Hati	56
BAB V PENUTUP	60
5.1 Kesimpulan	60
5.2 Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN.....	69
DAFTAR RIWAYAT	108

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kelompok Hewan Uji.....	28
Tabel 2. Grade Scoring Degenerasi Hidropik	31
Tabel 3. Grade Scoring Nekrosis	32
Tabel 4. Grade Scoring Steatosis	32
Tabel 5. Hasil Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo	37
Tabel 6. Hasil Rata-Rata Pengukuran Kadar SGPT Dan SGOT	46
Tabel 7. Hasil Penentuan % EH	51
Tabel 8. Hasil Skoring Gambaran Histopatologi Hati Tikus.....	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pohon Tanaman Melinjo dan Daun Melinjo	7
Gambar 2. Struktur Kimia Silimarin	17
Gambar 3. Makroskopik Hati.....	55
Gambar 4. Gambaran Histopatologi Hati	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum Penelitian	69
Lampiran 2. Persiapan Hewan Uji dan Desain Penelitian	70
Lampiran 3. Penentuan Jumlah Hewan Uji.....	71
Lampiran 4. Perhitungan dan Pembuatan Kurva Baku Kuersetin	72
Lampiran 5. Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Uji.....	73
Lampiran 6. Hasil Determinasi	77
Lampiran 7. CoA Karbon Tetraklorida	78
Lampiran 8. CoA Silimarin.....	79
Lampiran 9. Perhitungan Rendemen.....	81
Lampiran 10. Hasil Uji Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo	82
Lampiran 11. Penentuan Kadar Flavonoid Total.....	84
Lampiran 12. Sertifikat Hewan Uji.....	86
Lampiran 13. Sertifikat Persetujuan Etik	87
Lampiran 14. Surat Keterangan BBLK.....	88
Lampiran 15. Surat Keterangan Laboratorium Dyatnatalis	89
Lampiran 16. Hasil Pengukuran Kadar SGPT	90
Lampiran 17. Hasil Pengukuran Kadar SGOT	91
Lampiran 18. Hasil Analisis Statistik Kadar SGPT	92
Lampiran 19. Hasil Analisis Statistik Kadar SGOT	95
Lampiran 20. Penetapan ED ₅₀ Pada Parameter Kadar SGPT	98
Lampiran 21. Penetapan ED ₅₀ Pada Parameter Kadar SGOT.....	100
Lampiran 22. Hasil Pengukuran Bobot Tikus.....	102
Lampiran 23. Hasil Pengamatan Makroskopis Organ Hati	103
Lampiran 24. Tabel Bobot Tikus, Bobot Hati, dan % Indeks Hati.....	104
Lampiran 25. Analisis Statistika Correlations Bobot Tikus dan Organ Hati.....	105
Lampiran 26. Dokumentasi Penelitian.....	106

DAFTAR SINGKATAN

% EH	: Persen Efek Hepatoprotektor
CCL ₄	: Karbon Tetraklorida
ED ₅₀	: <i>Effective Dose 50</i>
i.p	: Intraperitoneal
Na CMC	: <i>Sodium Carboxy Methyl Cellulose</i>
p.o.	: per oral
QE	: <i>Quercetin Equivalence</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SFEDM	: Suspensi Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Piruvic Transaminase</i>

DAFTAR ISTILAH

Absorbansi	: Rasio logaritmik dari radiasi yang dipaparkan ke suatu objek
Aklimatisasi	: Penyesuaian (diri) dengan iklim, lingkungan, kondisi, atau suasana baru
Degenerasi	: Suatu peristiwa terjadinya penurunan efektivitas atau fungsi suatu sel akibat adanya perubahan fisika atau kimia.
Hepatoprotektor	: Suatu zat atau senyawa yang dapat memberikan efek proteksi pada organ hati
Hepatosit	: Sel hepar yang berbentuk polihedral yang memiliki inti pada bagian tengahnya.
Hepatotoksik	: Senyawa yang dapat menyebabkan kerusakan pada hati.
Intraperitoneal	: Penyuntikan suatu zat ke rongga peritoneum (rongga tubuh) pada bagian sekat rongga perut.
Makroskopik	: Pengamatan menggunakan panca indra.
Nekrosis	: Kematian sel akibat adanya gangguan pada organ yang terkait.
Peradangan	: Respon dari sistem pertahanan tubuh akibat adanya senyawa toksik yang masuk.
Peroksidasi lipid	: Proses pengikatan radikal bebas dengan lipid atau DNA sel yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan bahkan kematian sel.
Radikal bebas	: Molekul yang kehilangan satu buah elektron dari pasangan elektron bebasnya atau hasil pemisahan homolitik suatu ikatan kovalen.
Simplisia	: Bahan alami dari tumbuhan yang telah dikeringkan dan dapat digunakan sebagai bahan obat.
Steatosis	: Perlemakan hati.
Suspensi	: Sediaan cair yang mengandung partikel padat tidak larut dan terdispersi ke dalam fase cair.
Transaminase	: Enzim pada organ hati yang dapat mengkatalisis transfer gugus amino.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hati penting dalam mengatur metabolisme, sintesis protein, menyimpan vitamin dan besi, ekskresi obat dan racun. Selain itu, hati dapat mempertahankan homeostasis suatu organisme. Penyakit hati menjadi salah satu masalah kesehatan yang paling serius di dunia karena menjadi penyebab utama kematian. Menurut data dari Riset Kesehatan Dasar, diperkirakan sekitar 28 juta penduduk Indonesia yang terinfeksi penyakit hati (Koeswara dkk., 2020).

Hepatoprotektor adalah suatu obat yang mempunyai peran dalam memberikan perlindungan pada hati dan menjaga organ hati dari kerusakan yang dapat disebabkan oleh paparan racun, virus, dan penggunaan obat-obatan. Mekanisme kerja hepatoprotektor melibatkan detoksifikasi senyawa racun, peningkatan regenerasi sel hati yang rusak, serta berperan sebagai antiinflamasi dalam membantu menghilangkan peradangan yang dapat merugikan organisme. Selain itu, hepatoprotektor juga memiliki sifat antioksidan yang dapat menghambat pembentukan radikal bebas (Anto & Prasetai, 2022).

Pengobatan penyakit hati dapat dilakukan dengan berbagai cara, yaitu pengobatan medis dan pengobatan tradisional. Salah satu pengobatan medis yaitu *n*-asetilsistein memiliki peran sebagai hepatoprotektor. *N*-asetilsistein terbukti efektif melindungi hati dari efek samping obat rifampisin, isoniazid, dan pirazinamid (Sembiring, 2019). *N*-asetilsistein memiliki kekurangan diantaranya

dapat menimbulkan beberapa efek samping seperti mual, muntah, diare, atau gangguan pencernaan pada beberapa individu. Selain itu, masih terdapat keterbatasan data tentang penggunaan obat ini dalam jangka panjang dan juga biaya produksi untuk pengobatan ini cenderung lebih mahal dibandingkan dengan biaya produksi bahan alam.

Pengobatan tradisional menggunakan bahan alam menjadi alternatif yang dapat dipertimbangkan karena efek samping lebih sedikit dan juga aman digunakan jangka panjang (Marwati & Amidi, 2018). Pengobatan tradisional menggunakan bahan alam atau herbal memainkan peranan yang penting dalam menangani masalah kerusakan hati (Ilyas dkk., 2017). Bahan alam dapat dianggap memiliki efek hepatoprotektor apabila penggunaannya mampu menjaga fungsi sel hati dan mempercepat proses penyembuhan.

Salah satu tanaman herbal yang diduga berkhasiat sebagai hepatoprotektor adalah daun melinjo. Berdasarkan penelitian Madubogwu *et al.*, (2022) menyatakan bahwa ekstrak etanol *Gnetum africanum* yang merupakan famili yang sama dengan daun melinjo terbukti memiliki aktivitas hepatoprotektor. Pada gambaran makroskopis, organ hati menunjukkan karakteristik yang mendekati kondisi normal setelah pemberian ekstrak dengan dosis 50,100, dan 200 mg/kgBB yang mampu melindungi hati dari kerusakan yang diinduksi oleh siklofosamid. Dosis efektif ekstrak etanol *Gnetum africanum* yang dapat melindungi hati sebesar 200 mg/kgBB.

Hasil skrining fitokimia dalam penelitian Belinda (2021) menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun melinjo mengandung senyawa metabolit sekunder

yaitu flavonoid, saponin, tanin, dan fenolik. Salah satu senyawa yang berperan penting sebagai hepatoprotektor yaitu flavonoid (Suharyanto & Prima, 2020). Turunan dari flavonoid yang diduga berkhasiat sebagai hepatoprotektor adalah antosianin dan flavon (Utama dkk., 2019 ; Polimati *et al.*, 2022). Flavonoid bekerja sebagai hepatoprotektor dengan menstabilkan radikal bebas melalui pelepasan elektron sehingga mencegah kerusakan hati. Flavonoid juga berfungsi untuk melindungi sel tubuh dari stress oksidatif, meningkatkan kadar antioksidan alami dalam tubuh. Hal tersebut mengurangi potensi kerusakan pada hati (Madubogwu *et al.*, 2022).

Beberapa penelitian telah dilakukan terkait aktivitas farmakologis dari daun melinjo secara *in vitro* maupun *in vivo*. Penelitian Susmayanti & Rahmadani (2023) menyatakan bahwa fraksi etil asetat daun melinjo sebagai antioksidan menggunakan metode CUPRAC diperoleh nilai IC_{50} sebesar 59,7951 ppm. Nilai yang diperoleh dikategorikan sebagai aktivitas antioksidan yang kuat. Penelitian Belinda (2021) menyatakan bahwa pemberian fraksi etil asetat daun melinjo dengan dosis 50 mg/kgBB dapat mengurangi kadar lipid dengan penurunan pada kolesterol total mencapai 52,16%. Nilai tersebut memberikan pengaruh dalam perbaikan makroskopik dan histopatologi hati. Penelitian Widarto dkk, (2021) menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol daun melinjo dengan dosis 563 mg/kgBB mempunyai daya antiinflamasi paling tinggi sebesar 37,50%.

Pemberian dosis toksik CCl_4 pada hewan dapat menghasilkan akumulasi lemak di hati karena menghambat sintesis lipoprotein yang berperan sebagai pembawa lemak dari hati. Konsentrasi maksimal toksin CCl_4 tercapai setelah tiga

jam pemberian. Nekrosis sel tunggal terjadi 5-6 jam setelah pemberian dan berkembang menjadi nekrosis sentrilobular dalam rentang waktu 24-48 jam. Pemberian CCl₄ dengan dosis 1 mL/kgBB menghasilkan steatosis yang signifikan yang ditandai dengan peningkatan kadar SGPT hingga dua kali lipat dari normal (Yuslianti, 2018).

Salah satu indikator untuk menilai kesehatan hati adalah SGOT dan SGPT. Tinggi rendahnya aktivitas SGOT dan SGPT dapat menggambarkan kerusakan hati. Aktivitas enzim SGOT dan SGPT dalam darah dapat meningkat ketika hati mengalami kerusakan, karena enzim tersebut dapat bocor ke dalam darah (Iswari dkk., 2021). Pengamatan kadar SGPT dan SGOT dalam darah bertujuan untuk tingkat kerusakan sel hati (Bastiansyah, 2008).

Berdasarkan penjelasan sebelumnya, hal tersebut menjadikan peneliti tertarik untuk melakukan pengujian hepatoprotektor dari fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi CCl₄ dengan mengukur aktivitas SGOT dan SGPT, pemeriksaan histopatologi hati secara makroskopis serta penentuan dosis efektif dari fraksi etil asetat daun melinjo.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, didapat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dengan berbagai dosis terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus putih jantan yang diinduksi CCl₄ ?

2. Berapa dosis efektif fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai hepatoprotektor ?
3. Bagaimana efek pemberian fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada kelompok perlakuan terhadap gambaran makroskopik dan histopatologi hati pada tikus putih jantan diinduksi CCl₄ ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini memiliki tujuan sebagai berikut :

1. Menentukan pengaruh pemberian fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dengan berbagai dosis terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus putih jantan yang diinduksi CCl₄.
2. Menetapkan dosis efektif (ED₅₀) dari fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai hepatoprotektor.
3. Menentukan efek dari pemberian fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada kelompok perlakuan terhadap gambaran makroskopik dan histopatologi hati pada tikus putih jantan diinduksi CCl₄.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai daun melinjo sebagai obat herbal serta memberikan informasi kepada masyarakat tentang potensi daun melinjo sebagai hepatoprotektor dengan metode preventif. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memperkuat kajian ilmiah mengenai khasiat daun melinjo serta menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelrahim, M.S., Baky, A.M.A., Bayoumi, S.A.L., Mohamed, S.M., Mageed, W.M.A., & Backheet, E.Y. (2023). Cytotoxic Flavone-C-Glycosides from the Leaves of *Dyopsis pembana* (H.E.Moore) Beentje & J.Dransf., Arecaceae: in Vitro and Molecular Docking Studies. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 23(214): 1-9.
- Agustina, R. (2022). *Terminologi Medis*. Pasuruan: Qiara Media.
- Ahmat, N., Kamarozaman, A.S., Johari, M.S.M., Abas, F., Mohamad, S.A.S., & Yunoh, S.M.M. (2022). Screening of Phytochemicals from the Ethanolic Extracts of *Gnetum gnemon*, *Gnetum latifolium* and *Cynometra malaccensis* of Kuala Keniam, Pahang. *Conference Series: Earth and Environmental Science*. 1019(1).
- Aisyah, S., Gumelar, A.S., Maulana, S., & Amalia, H.T. (2023). Identifikasi Karakteristik Hewan Vertebrata Mamalia Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Berdasarkan Morfologi dan Anatominya. *Prosiding Semnas Biologi*. 3(1): 484–493.
- Alimuddin, A., Murtini, S., Faridah, N., & Nuryati, S. (2019). Behavior, Histopathology and Physiological Responses of Rat Fed Diets Containing Growth Hormone Transgenic Fish Meal. *Hayati Journal of Biosciences*, 26(1): 1-6.
- Amriani, A., Fitriya., Novita, R.P., & Caniago, D. (2021). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Akar Kabau (*Archidendron bubalinum*(Jack) I.C.Nielsen) terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa. *Jurnal Penelitian Sains*. 23(2): 102-109.
- Ananingsih, V.K., & Soedarini, B. (2018), *Ekstraksi Oleoresin Biji Pala*. Semarang: Universitas Katolik Soegijapranata.
- Anantami, A., Wulandari, S., & Martono, A. (2023). Ekstraksi Pektin Kulit Jeruk Bali (*Citrus grandis* L.) sebagai Polisakarida pada Edible Coating. *Bencoolen Journal of Pharmacy*. 3(2): 1-11.
- Anisong, N., Siripongvutikorn, S., Wichienchot, S., & Puttarak, P. (2022). A Comprehensive Review on Nutritional Contents and Functional Properties of *Gnetum gnemon* Linn. *Food Science and Technology (Brazil)* 42: 1–11.
- Anto, E.J., & Prasetiani, L.D. (2022). *Monograf Khasiat Daun Kenikir (Cosmos caudatus) untuk Hati (Liver)*. Cirebon: Wiyata Bestari Samasta
- Ariestini, T.R. (2022). *Patofisiologi*. Malang: Unisma Press.
- Atun, S., Arianingrum, R., & Masatake, N. (2007). Some Phenolic Compounds from Stem Bark of Melinjo (*Gnetum gnemon*) and Their Activity Test as Antioxidant and UV-B Protection. *JsChem-ITB-UKM*. 2-4.

- Bastiansyah, E. (2008). *Panduan Lengkap Membaca Hasil Tes Kesehatan*. Depok: Penebar Plus.
- Belinda, R. (2021). Aktivitas Antihiperlipidemia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar terinduksi Propiltiourasil. *Skripsi*. Universitas Sriwijaya, Inderalaya.
- Berata, I.K., Winaya, I.B.O., Adi, A.A.A.M., & Adnyana, I.B.W. (2011). *Patologi Veteriner Umum*. Denpasar: Swasta Nulus
- Bharali, P., Priyanka, D., Mohan, C.K., Arup, K. D., Hui Tag & Ananta, M.B. (2018). Evaluation of Antioxidant and Proximate Compositions of the Leaf Extract of (*Gnetum gnemon* L.) *Int. Res. J. Pharm.* 9: 101-105.
- Camini, F.C & Costa, D.C. (2020). Silymarin: Not just another Antioxidant. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 31(4): 1–12.
- Damanis, F.V.M., Wewengkang, D.S., & Antasionasti, I. (2020). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol *Ascidian Herdmania Momus* dengan Metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil). *Pharmacon*. 9(3): 464-469.
- Dewi, S.R.P., Marlamsya, D.O., & Bikarindrasari, R. (2017). Efek Antikaries Ekstrak Gambir pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 3(2): 83-92.
- Dutta, P.P. (2018). Antiplasmodial Activity of *Gnetum gnemon* L. and Compounds Isolated Form Them. *Natural Product Communication*. 13: 1263-1265.
- Elisa, N., Indriyanti, E., Anggoro, B., Advistasari, Y. D., & Anggraeny, E. N. (2023). *Monograph Farmakologi Toksikologi Imunohistokimia Jaringan Jantung sebagai Parameter Hipertensi Daun Avokad*. Sleman: Deepublish.
- 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*. Universitas Sriwijaya. Indralaya.
- Fadhili, M.A., & Ansosry. (2019). Analisis Pengaruh Perubahan Nilai Total Moisture, Ash Content dan Total Sulphur terhadap Nilai Kalori Batubara BB-50 di Tambang Banko Barat PT. Bukit Asam, Tbk Tanjung Enim Sumatera Selatan. *Jurnal Bina Tambang*. 4(3): 54-64.
- Fahmi, M., Fahrimal, Y., Aliza, D., Budiman, H., Aisyah, S., & Hambal, M. (2015). Gambaran Histopatologis Hati Tikus (*Rattus novergicus*) yang diinfeksi *Trypanosoma evansi* Setelah Pemberian Ekstrak Kulit Batang Jaloh (*Salix tetrasperma* Roxb). *Jurnal Medika Veterinaria*. 9(2): 141-145.
- Fikayuniar, L., Valentina, D.P., Kurniawati, I., Fajriyatulhuda, S., Mudrikah, S., & Amelia, T. Literature Review Skrining Fitokimia Metode Tabung pada Simplisia

- Bunga Kamboja (*Plumeria Sp*). *Innovative : Journal of Social Science Research*, 3(2): 10371-10387.
- Firdaus, M. (2017). *Diabetes dan Rumput Laut Cokelat*. Malang: UB Press.
- Fitmawati, F., Titrawani, T., & 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*, 3(1): 11-19.
- Furqon, A., Hilman, N., & Kasiman, S. (2015). Stabilitas Konsentrasi Glukosa Darah Simpan Jangka Pendek dalam Tabung Berteknologi Pemisah Jel. *Pharmacina*. 5(2): 108-114.
- Gunawan, R.O.C., Suryadinata, R.V., & Aditya, D.M.N. (2022). Kandungan Flavonoid Akar Tanaman *Solanumtorvum* dalam Perbaikan Kadar SGOT dan SGPT. *Calyptra*. 11(1)
- Hamidy, M. Y., Malik, Z., & Machyar, R. M. (2009). Gambaran Histopatologi Kerusakan Hati Mencit yang diproteksi dengan Air Rebusan Daun Sirih (*Piper betle* Linn). *Jik Jurnal Ilmu Kedokteran*. 3(1).
- Handayani, H., Sriherfyna, F.H., & Yunianta. (2016). Ekstraksi Antioksidan Daun Sirsak Metode *Ultrasonic Bath* (Kajian Rasio Bahan : Pelarut dan Lama Ekstraksi). *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 4(1): 262-272.
- Handoyo, D.L.Y., & Pranoto, M.E. (2020). Pengaruh Variasi Suhu Pengeringan terhadap Pembuatan Simplisia Daun Mimba (*Azadirachta indica*). *Jurnal Farmasi Tinctura*. 1(2): 45-54.
- Harborne, J.B. (2006). *Phytochemical Methods*. Institut Teknologi Bandung Press, Bandung: Institut Teknologi Bandung Press.
- Ilyas, M., Muthmainnah, A., Analis, A., Kendari, K., Farmasi, A., Husada, B., Fakultas, K., Universitas, K., & Kendari, H. O. (2017). Efek Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Galing (*Cayratia Trifolia* L. *Domin*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Warta Farmasi*, 6(1): 2089–2712.
- Ipand, I., Triyasmono, L., & Prayitno, B. (2016). Penentuan Kadar Flavonoid Total dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kajajahi (*Leucosyke Capitellata* Wedd.). *Jurnal Pharmascience*, 3(1): 93-100.
- Iswari, R.S., Dafip, M., & Mumtaz, A.H. (2021). Kadar ALT dan AST serta Struktur Histologis Hepar Tikus Hiperlipidemia yang Disuplementasi Ekstrak Daun Pepaya Jepang (*Cnidocolus chayamansa*). *Prosiding Semnas Biologi*. 317-324.

- Jahna, M. (2024). Uji *Antinefrolithiasis* Fraksi Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap Tikus Putih Jantan yang diinduksi Etilen Glikol. *Skripsi*. Universitas Sriwijaya, Inderalaya.
- Jannah, M. (2020). Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Etil Asetat dan Petroleum Eter Hasil Hidrolisis Ekstrak Metanol *Hydrilla verticillata* terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Juliastuti, H., Ardela, T.N., Bayan, A., & Euis. (2017). Ethanol-Based Breadfruit Leaf (*Artocarpus altilis*) Extract as Hepatoprotective in Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury, *Journal of Pharmacology and Toxicology*. 12(3): 136-141.
- Karlina, A. (2023). Review Literatur : Efektivitas Tumbuhan yang Mengandung Senyawa Flavonoid sebagai Antioksidan yang Berpotensi sebagai Hepatoprotektor. *Biocaster : Jurnal Kajian Biologi*. 3(1): 40-45.
- Khalil, M. (2013). Pemaparan Merkuri Nitrat ($\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$) dengan Konsentrasi Berbeda pada Jaringan Hati Benih Ikan Kakap Putih (*Lates calcarifer* Bloch): Tinjauan Histologi. *Depik*. 2(3): 133-140.
- Koeswara, T.S.N., Mardiyanto, M.S., & Ghani, M.A. (2020). Penerapan Particle Swarm Optimization (PSO) dalam Pemilihan Atribut untuk Meningkatkan Akurasi Prediksi Diagnosis Penyakit Hepatitis dengan Metode Naive Bayes. *Journal Speed*. 12(1): 1-10.
- Koltai, T & Fliegel, L. (2022). Role of Silymarin in Cancer Treatment: Facts, Hypotheses, and Questions. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 27.
- Kusteja, J.N., & Pratamawari, D.N.P. (2022). Uji Toksisitas Limbah Cair Tahu terhadap Hepar Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) sebagai Nutrasetikal. *E-Prodenta Journal of Dentistry*. 6(2): 623-633.
- Lahamendu, B., Bodhi, W., & Siampa, J.P. (2019). Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Rimpang Jahe Putih (*Zingiber officinale* Roc.var.*Amarum*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon*. 8(4): 928-935
- Le, T.H., Do, T.N.V., Nguyen, H.X., Dang, P.H., Nguyen, N.T., & Nguyen, M.T.T. (2020). A New Phenylheptanoid from the Leaves of *Gnetum gnemon* L. *Natural Product Research*.
- Madubogwu, N., Unekwe, P. C., Erhirhie, E., & Okoye, F. B. C. (2022). Extracts of (Gnetaceae) Ameliorated Liver Injuries of Cyclophosphamide Immunosuppressed Rats. *Journal of Current Biomedical Research*, 2(1): 10–18.
- Mahmud, R., Dunggio, T., & Arbie, S. (2022). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Ampas Sagu (*Metoroxylon sagu rootb*) di Desa Pangi Kecamatan Dulupi Kabupaten Boalemo. *Jurnal Ilmiah dr. Aloei Saboe*, 2(1).

- Marjoni, R. (2022). Potensi Antioksidan Ekstrak Kulit Buah Sukun (*Artocarpus altilis*). Sleman: CV Resitasi Pustaka.
- Marliana, S.D., Suryanti, V., & Suyono. (2005). Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz.) dalam Ekstrak Etanol. *Biofarmasi*. 3(1): 26-31.
- Marwati & Amidi. (2018). Pengaruh Budaya, Persepsi, dan Kepercayaan Terhadap Keputusan Pembelian Obat Herbal. *Jurnal Ilmu Manajemen*. 7(2): 168-180.
- Maulina, M. (2018). *Zat-Zat yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar*. Lhokseumawe: Unimal Press.
- Megahati, R.R.P., & Febta, M. (2024). Hepatoprotective Activity Test of Longan Leaf Methanol Extract (*Euphoria longan* L.) Steud.) Against Paracetamol-Induced SGOT dan SGPT Liver Levels of Male White Rats. *Radinka Journal of Health Science*. 1(3): 107-114.
- Mudiana, I. W., Setiasih, N. L. E., & Sudira, I. W. (2023). Gambaran Histologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberikan Ekstrak Bunga Kecubung (*Datura metel* L.) sebagai Anestesi. *Acta Veterinaria Indonesiana*. 11(2): 102-108.
- Mushtaq, Z., Sadeer, N.B., Hussain, M., Mahwish, Alsagaby, S.A., Imran, M., & Mahomoodally, M.F. (2023). Therapeutical Properties of Apigenin: A Review on the Experimental Evidence and Basic Mechanisms. *International Journal of Food Properties*. 26(1): 1914-1939.
- Nasyanka, A.L., Na'imah, J., & Aulia, R. (2022). *Pengantar Fitokimia D3 Farmasi 2020*, Pasuruan: Qiara Media.
- Ozarowski, M., & Karpinski, T.M (2021). Extract and Flavonoids of *Passiflora* Species as Promising Anti-Inflammatory and Antioxidant Substances. *Current Pharmaceutical Design*, 27(22).
- Padmasari, P.D., Astuti, K.W., & Warditiani, N.K. (2013). Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) *Jurnal Farmasi Udayana*, 2(4): 1-7.
- Polimati, H., Pragada, R.R., Thuan, N.H., Tatipamula, V.B. (2022). Hepatoprotective Potential of Bioflavonoids. *Studies in Natural Products Chemistry*. 259-285.
- Prajnaparamita, K., & Susanti, S. (2021). Karakter Morfologis dan Perkembangan Anatomis Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.). *Jurnal Biogenesis*. 17(2): 49–60.
- Prasetiawan, E., Sabri, E., & Ilyas, S. (2012). Gambaran Histologis Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) Strain DDW Setelah Pemberian Ekstrak n-Heksan Buah Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* Dc.) Selama Masa Pra Implantasi dan Pasca Implantasi. *Saintia Biologi*, 1(1): 40-45.

- Puspita, F.S., & Prasetya, A.T. (2023). Phytochemical and Antioxidant Activity Test of Ethanol Extract of the Roots Stems and Leaves of Song of India (*Draceana reflexa*) Plant Using the DPPH Method. *Indonesian Journal of Chemical Science*. 12(1): 33-46.
- Putri, A.A. (2024). Uji Hepatoprotektor Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dan Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Jantan terinduksi Karbon Tetraklorida. *Skripsi*. Universitas Sriwijaya, Inderalaya.
- Putri, R.D., & Sofyanita, E.K. (2023). Perbedaan Hasil Pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE) pada Histologi Kolon Mencit (*Mus musculus*) Berdasarkan Ketebalan Pemotongan Mikortom 3, 6, dan 9 μm . *Jurnal Labora Medika*. 7: 31-38
- Qodriyati, N.L.Y., Sulistyani, E., & Yuwono, B. (2016). Kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Dipapar Stresor Rasa Sakit Electrical Foot Shock Selama 28 Hari. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 4(1): 73–77.
- Raharjo, T.J., Rustanti, E., Ethica, S.N., Rizki, R.A., & Nugroho. L.H. (2012). Characterization of Partial cDNA Sequence for *Gnetum gnemon* Resveratrol Synthase Encoding Gene. *Asian Journal of Chemistry*. 24(10): 4759–4762.
- Rahayu, E., Rahmawati, L., & Biologi, P. (2021). Teknik Perbanyak Tanaman Melinjo (*Gnetum gnemon*) Dengan Cara Okulasi Sambung. *Ar-Raniry Journal*.
- Rahim, S. (2022). *Mengenal Biodiversitas Tumbuhan Dari Geosite Danau Limboto-Gorontalo (Suatu Tinjauan Ekologi Biodiversitas dan Lingkungan Danau)*. Gorontalo: Deepublish.
- Santoso, I (2019). Studi Aktivitas Diuretik Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Skripsi*. Universitas Sriwijaya, Inderalaya.
- Sasongko, H., & Sugiyarto (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Karika (*Vasconcellea* A.D.C.) terhadap Nilai SGPT dan SGOT pada Tikus Jantan yang Diinduksi Parasetamol. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. 2: 70-75.
- Sembiring, S.P.K. (2019). *Indonesia Bebas Tuberkulosis*. Sukabumi: CV Jejak (Jejak Publisher).
- Simanjuntak, K. (2012). Peran Antioksidan Flavonoid Dalam Meningkatkan Kesehatan. *Bina Widya*. 23(3): 135–140.
- Singhal, K.G., & Gupta, G.D. (2012). Hepatoprotective and Antioxidant Activity of Methanolic Extract of Flower of *Nerium Oleander* Against CCl_4 – Induced Liver Injury In Rats. *Asian Pasific Journal Of Tropical Medicine*, 677-685.

- Suharyanto, S., & Prima, D.A.N. (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.
- Sukmayanti, N.L. P. A., Artini, N. P. R., & Widayanti, N. P. (2020). Analisis Kadar SGPT (*Serum Glutamic Transaminase*) dan (*Kholisneterase*) pada Petani Sayur di Desa Riang Gede, Kecamatan Penebel, Kabupaten Tabanan. Surabaya. *The Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, 3(2): 25–31.
- Supomo., Sa'adah. H., Syamsul, E.S., Kintoko, Witasari, H.A., Noorcahyati. 2021, *Khasiat Tumbuhan Akar Kuning Berbasis Bukti*. Yogyakarta: Nas Media Pustaka.
- Surai, P.F. (2015). Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspective. *Antioxidant*, 4: 204-247.
- Suryani, E., & Zulkarnain. (2021). Inventarisasi dan Karakterisasi Melinjo (*Gnetum gnemon*) di Kota Solok. *Menara Ilmu*, 15(2): 29–36.
- Suryati., Yesika, R., Zuhra, M., Suzana, D., Ifadah, E., Makmuriana, L., Hatala, T.N., Dormina., Solihah, R., Dari, N.P.D.R.W., Elvionita, C., Dira, M.A., & Puspitasari, L. *Buku Ajar Farmakologi dalam Keperawatan*. Jambi: PT. Sonpedia Publishing Indonesia
- Susmayanti, W., & Rahmadani, A. (2023). Uji Aktivitas Antioksidan Fraksi Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) menggunakan Metode CUPRAC (*Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity*). 6(1): 97-106.
- Swastini, G.A.A.P. (2022). *Monograf Implikasi Senyawa Kimia Lendir Bekicot Untuk Penyembuhan Periodontitis*. Banyumas: Wawasan Ilmu.
- Tarigan, I.L & Muadifah, A. (2022). *Senyawa Antibakteri Bahan Alam*. Malang: Media Nusa Creative.
- Thein, A.A., Shwe, H.H., Myint, Y.Y. (2019). Structure Identification of Stilbenoid Compound Isolated from Stem of *Gnetum gnemon* L. Using Spectroscopic Methods. *IEEE-SEM*. 7(8): 66-70.
- Tunas, T.H., Edy, H.J., & Siampa, J.P. (2019). Efek Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) dan Sediaan Masker Gel a Peel Off Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.). *Jurnal MIPA*, 8(3): 112-115.
- Ugwu, C. E., & Suru, S. M. (2021). Medicinal Plants With Hepatoprotective Potentials Against Carbon Tetrachloride-Induced Toxicity: A Review. *Egyptian Liver Journal*, 11(88): 2–26.
- Utama, S. S., Mulkiya, K., Syafnir, L., Farmasi, P., Matematika, F., Ilmu, D., & Alam, P. (2019). Isolasi Senyawa Flavonoid yang Berpotensi sebagai Antioksidan pada

- Ekstraksi Bertingkat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.). *Prosiding Farmasi*: 717–725.
- Vargas-Mendoza, N., Madrigal-Santillan, E., Morales-González, Á., Esquivel-Soto, J., Esquivel-Chirino, C., García-Luna y González-Rubio, M.G., Gayosso-de-Lucio, J. A., & Morales-González, J.A. (2014). Hepatoprotective Effect of Silymarin. *World Journal of Hepatology*, 6(3): 144–149.
- Vijayabaskaran, K.R., Yuvaraja, G., Babu, P., Sivakumar, P., & Perumal, B.J. (2010). Hepatoprotective and Antioxidant Activity of *Symplocos racemosa* Bark Extract on DMBA Induced Hepatocellular Carcinoma In Rats. *Inter J Curr Trends Sci Tech*, 1(3): 147-158.
- Wahid, A.R., & Safwan, S. (2018). Efek Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis* L.) pada Tikus Jantan Galur *Sprague Dawley* yang Diinduksi Paracetamol (Kajian Aktivitas Enzim Katalase, SGOT dan SGPT). *Pharmauho: Jurnal Farmasi, Sains, Dan Kesehatan*, 4(2): 22–26.
- Wallace, J.W., & Morris, G. (1978). C.Glycosylflavones in *Gnetum gnemon*. *Phytochemistry*. 17(10): 1809-1810.
- Widarto, M., Khuluq, H., & Rahayu, T.P. (2021). Study of Anti-Inflammatory Activity Test of 70% Ethanol Extract of Melinjo Leaves (*Gnetum gnemon* L.) on Wistar Strain White Rats that Carrageenan Induced. *LPPM PTMA*. e-ISSN : 2621-0584:918-931.
- Widayanti, N.P., & Laksmi A.S.W. (2020). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Jeruk Kingkit (*Triphasia trifolia* Dc) dengan Metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil). *Jurnal Media Sains*, 4(1): 25-31.
- Wijaya, L.S. (2013). Efek Antihepatotoksik Infusa *Mimosa pigra* L. terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Karbon Tetraklorida. *Skripsi*. Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta. Indonesia.
- Wijayakusuma, Hembing. (2008), *Tumpas Hepatitis dengan Ramuan Herbal*, Pustaka Bunda, Jakarta, Indonesia.
- Yuslianti, E.R. (2018). *Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan*. Sleman: Deepublish.