

**UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ETANOL DAUN MELINJO
(*Gnetum gnemon* L.) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN GALUR
WISTAR YANG DIINDUKSI CCL4**

SKRIPSI

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



Oleh :

FITRIA RAMADANI

08061381722076

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2022

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ETANOL
DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) TERHADAP
TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG
DIINDUKSI CCL4

Nama Mahasiswa : FITRIA RAMADANI
NIM : 08061381722076
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 23 November 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 29 November 2021

Pembimbing:

1. Herlina, M.Kes., Apt.

NIP. 197107031998022001

2. Dr. Ferlinahayati, S.Si., M.Si.

NIP. 197402052000032001

Pembahas:

1. Indah Solihah, M. Sc., Apt.

NIP. 198803082019032015

2. Laida Neti Mulyani, M.Si

NIP. 198504262015042002

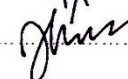
3. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.

NIP. 199308162019032025

(..... ))

(..... ))

(..... ))

(..... ))

(..... ))

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI

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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ETANOL
DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) TERHADAP
TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG
DIINDUKSI CCL4

Nama Mahasiswa : FITRIA RAMADANI

NIM : 08061381722076

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 6 Januari 2022 serta diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 14 Januari 2022

Ketua:

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

(.....)

Anggota:

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

(.....)

2. Indah Solihah, M. Sc., Apt.
NIP. 198803082019032015

(.....)

3. Laida Neti Mulyani, M.Si
NIP. 198504262015042002

(.....)

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

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama Mahasiswa : Fitria Ramadani

NIM : 08061381722076

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan syarat untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata 1 (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, 15 Januari 2022

Penulis,



Fitria Ramadani

NIM. 08061381722076

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

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

Nama Mahasiswa : Fitria Ramadani
NIM : 08061381722076
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/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 Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi CCl_4 ” beserta pangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/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.

Inderalaya, 15 Januari 2022

Penulis,



Fitria Ramadani

NIM. 08061381722076

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Alhamdulillahilladzi bini'matihi tatimush-shalihaat

“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.”

(QS. Al-Insyirah : 5-6)

“...Ingatlah, sesungguhnya pertolongan Allah itu amat dekat.”

(QS. Al-Baqarah : 214)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah subhanahu wa Ta'ala sebagai bentuk amanah dari kedua orang tua, kedua orang tua saya yang selalu ada di setiap suka maupun duka, adik-adik saya, kerabat dan keluarga, sahabat serta orang-orang terdekat yang selalu memberikan doa dan semangat.

Motto:

“Disaat rencana kamu gagal, bukan karena Allah membencimu. Melainkan Allah sangat menyayangimu makanya Allah menggagalkan rencanamu, karena Allah tau setiap niat dan isi hatimu begitu pula dengan skenario takdirmu. Karena mau kamu susun serapi apapun rencanamu namun Allah tidak kehendaki maka tidak akan terjadi. Dan sebaik-baiknya perencanaan hanya datang dari Allah.”

-Seseorang semoga Allah menjaganya-

KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah subhanahu wa Ta'ala, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi CCl₄”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai aktivitas antioksidan serta pengamatan makroskopis dan histopatologi hepar tikus menggunakan daun melinjo sebagai bahan alam.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah subhanahu wa Ta'ala, atas kebaikan, rahmat dan karunia-Nyalah penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini dengan baik, serta Nabi Muhammad shallallahu 'alaihi wa sallam sebagai hamba dan Rasul-Nya yang memberikan suri tauladan terbaik untuk umatnya hingga akhir zaman.
2. Kedua orang tua yang paling segalanya, terima kasih untuk perjuangan, pengorbanan, waktu, tenaga, kasih sayang yang kalian berikan dari penulis masih di rahim mama sampai detik ini. Tidak akan bisa untuk membalas semua kebaikan-kebaikan kalian, namun in syaa Allah penulis akan selalu berbakti kepada mama dan papa...Aamiin.
3. Adik-adikku tersayang, Jihan dan Zahra...salah satu moodboster dalam penyusunan skripsi ini. Terima kasih banyak atas doa-doa baik dan hiburan yang kalian berikan disaat diri ini mulai merasakan kejenuhan untuk setiap perjalanan dalam menuju Sarjana Farmasi.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. Selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri, yang telah memberikan dukungan dan nasihat selama perkuliahan serta memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.

5. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku pembimbing pertama serta Ibu Dr. Ferlinahayati, S.Si., M.Si. selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
6. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si. selaku pembimbing akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama perkuliahan.
7. Ibu Indah Solihah, M. Sc., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si dan Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt. selaku dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penyusunan skripsi terselesaikan.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi FMIPA yang telah memberikan pengetahuan dan wawasan baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
9. Seluruh staf (Kak Ria) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Partner perskripsianku, Antioksidan Team Goooo yang terdiri dari Gita Alviani dan Fadhilah Athif Mufidah yang telah membersamai disaat suka maupun masa-masa tersulitku dalam menghadapi segala ujian demi ujian yang silih berganti datang menghampiri diri (lebay max nih hehehew), but so far perjuangan kalian benar-benar luar biasa gaes. Penulis salah satu saksi perjuangan kalian dalam menyelesaikan amanah ini yang biidznillaah Alhamdulillah sudah berada di titik ini, Maa Syaa Allah.
11. Sahabatku Ummu Habibah (Gita Alviani) yang selalu menuntun penulis kepada kebaikan-kebaikan, selalu mengingatkan tentang akhirat, selalu memberitahu dan menasihati apabila sedang futur, salah, lupa, khilaf dan lainnya. Semoga kebaikanmu selalu dibalas oleh Allah dan semoga kita bisa dipertemukan kembali yaa umsQ aamiin allahumma aamiin.

12. Tim Adeps Lanae yang isinya ada Selley, Ekaa, Atip, Ums dan Cicik serta teman-teman seperjuangan farmasi 2017 khususnya adi (admin kw farmasi hehe) yang telah kebersamai dan membantu penulis dari masa-masa beradaptasi, berjalan hingga berjuang di jurusan Farmasi sampai saat ini. Semoga kelak kita dipertemukan kembali, aamiin.
13. Teman sekaligus sahabat dalam berhijrah, yaitu Miftah Dinah dan Mba indah, kakak kelas di sekolah menengah atas sekaligus menjadi teman berbagi yang telah memberikan semangat, motivasi serta doa-doa baik untuk penulis dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
14. Teman semasa sekolah menengah atas, ada ojan, nyayuk, jannes, ejak, bowok, aldi, kholis dan masih banyak lagi yang telah memberikan semangat dan motivasi serta doa untuk penulis dalam menyelesaikan perskripsian ini. Terima kasih.
15. Kakak-kakak Farmasi 2012, 2013, 2014 dan 2015 yang telah memberikan arahan serta dukungan selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik Farmasi 2017, 2018, dan 2019 yang juga mendoakan dan membantu penulis.
16. Semua pihak yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.

Penulis sangat berterimakasih dan bersyukur atas segala bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi. Semoga Allah membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu. 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. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 15 Januari 2022

Penulis,



Fitria Ramadani

NIM. 08061381722076

Antioxidant Test of Melinjo Leaves (*Gnetum gnemon* L.) Ethanol Extract in Male White Rats of Wistar Strain Induced By CCl₄

Fitria Ramadani
08061381722076

ABSTRACT

Melinjo leaves (*Gnetum gnemon* L.) have various benefits for the body, one of which is to treat degenerative diseases. One of the secondary metabolites that may act as antioxidants is flavonoid compounds. Flavonoid compounds can counteract free radicals that come from outside and inside the body. Antioxidant activity of ethanolic extract of melinjo leaves was carried out in vivo to determine the effect on antioxidant activity by measuring MDA levels, knowing catalase enzyme activity and macroscopic and histopathological features of CCl₄-induced rat liver. The treatments were divided into 6 groups, namely normal, negative, positive control group, treatment I with a dose of 400 mg/kgBB, treatment II with a dose of 800 mg/kgBB and treatment III with a dose of 1200 mg/kgBB. The average results of MDA levels in the normal, negative, positive groups, given extract doses of 400, 800 and 1200 mg/kgBB, respectively, were 0.684; 3.163; 0.845; 2,244; 0.915 and 0.865 nmol/mL. The average results of the catalase enzyme activity in the normal, negative, positive groups, given extract doses of 400, 800 and 1200 mg/kgBB respectively were 17,979; 4.621; 26,653; 9,058; 14,862 and 25,333 U/mL. The macroscopic and histopathological results of the liver showed an improvement after being given ethanol extract of melinjo leaves at doses of 400, 800 and 1200 mg/kgBB when compared to the negative group. The results showed that the ethanolic extract of melinjo leaves significantly ($p < 0.05$) could be efficacious as an antioxidant by reducing MDA levels and increasing the value of catalase enzyme activity. Based on Duncan's statistical analysis that there was no significant difference between the ethanol extract of melinjo leaves at a dose of 1200 mg/kgBB and the positive control group given vitamin C 10 mg/kgBB.

Key words: *Gnetum gnemon* L., MDA levels, catalase enzyme activity, liver histopathology

**Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.)
Terhadap Tikus Putih Jantan Galur *Wistar* Yang Diinduksi CCl₄**

Fitria Ramadani
08061381722076

ABSTRAK

Daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) memiliki berbagai macam khasiat bagi tubuh, salah satunya untuk mengatasi penyakit degeneratif. Salah satu metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antioksidan yaitu senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid dapat menangkal radikal bebas yang berasal dari luar maupun dalam tubuh. Pengujian aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun melinjo dilakukan secara *in vivo* untuk mengetahui pengaruh terhadap aktivitas antioksidan dengan mengukur kadar MDA, penentuan aktivitas enzim katalase serta gambaran makroskopik dan histopatologi hepar tikus yang diinduksi CCl₄. Perlakuan dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol normal, negatif, positif, perlakuan I dengan dosis 400 mg/kgBB, perlakuan II dengan dosis 800 mg/kgBB dan perlakuan III dengan dosis 1200 mg/kgBB. Hasil rata-rata kadar MDA pada kelompok normal, negatif, positif, pemberian ekstrak dosis 400, 800 dan 1200 mg/kgBB berturut-turut adalah 0,684; 3,163; 0,845; 2,244; 0,915 dan 0,865 nmol/mL. Hasil rata-rata nilai aktivitas enzim katalase pada kelompok normal, negatif, positif, pemberian ekstrak dosis 400, 800 dan 1200 mg/kgBB berturut-turut adalah 17,979; 4,621; 26,653; 9,058; 14,862 dan 25,333 U/mL. Hasil gambaran makroskopik dan histopatologi hepar menunjukkan adanya perbaikan setelah diberikan ekstrak etanol daun melinjo dengan dosis 400, 800 dan 1200 mg/kgBB jika dibandingkan dengan kelompok negatif. Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun melinjo secara signifikan ($p < 0,05$) dapat berkhasiat sebagai antioksidan dengan menurunkan kadar MDA dan meningkatkan nilai aktivitas enzim katalase. Berdasarkan hasil analisis statistik *Duncan* bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara ekstrak etanol daun melinjo pada dosis 1200 mg/kgBB dan kelompok kontrol positif dengan pemberian vitamin C 10 mg/kgBB.

Kata kunci: *Gnetum gnemon* L., kadar MDA, aktivitas enzim katalase, histopatologi hepar

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
SURAT PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
<u>DAFTAR ISI</u>	xii
<u>DAFTAR GAMBAR</u>	xiv
<u>DAFTAR TABEL</u>	xv
<u>DAFTAR LAMPIRAN</u>	xvi
<u>DAFTAR SINGKATAN</u>	xviii
<u>DAFTAR ISTILAH</u>	xix
<u>BAB I PENDAHULUAN</u>	1
<u>1.1 Latar Belakang</u>	1
<u>1.2 Rumusan Masalah</u>	4
<u>1.3 Tujuan Penelitian</u>	4
<u>1.4 Manfaat Penelitian</u>	5
<u>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</u>	6
<u>2.1 Tanaman Melinjo</u>	6
<u>2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Melinjo</u>	6
<u>2.1.2 Manfaat Tanaman Melinjo</u>	8
<u>2.1.3 Kandungan Kimia Daun Melinjo</u>	9
<u>2.2 Ekstraksi</u>	10
<u>2.3 Radikal Bebas</u>	13
<u>2.4 Antioksidan</u>	15
<u>2.5 Flavonoid</u>	17
<u>2.6 Vitamin C</u>	19
<u>2.7 Peroksida Lipid dan Malondialdehid (MDA)</u>	20
<u>2.8 Karbon Tetraklorida (CCl₄)</u>	21
<u>2.9 Hati</u>	22
<u>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</u>	24
<u>3.1 Waktu dan Tempat</u>	24
<u>3.2 Alat dan Bahan</u>	24
<u>3.2.1 Alat</u>	24
<u>3.2.2 Bahan</u>	24

3.3	<u>Hewan Uji</u>	25
3.4	<u>Prosedur penelitian</u>	25
3.4.1	<u>Pengambilan dan Determinasi Sampel</u>	25
3.4.2	<u>Preparasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo</u>	25
3.4.3	<u>Skrining Fitokomia Ekstrak Etanol Daun Melinjo</u>	26
3.4.3.1	<u>Alkaloid</u>	26
3.4.3.2	<u>Flavonoid</u>	26
3.4.3.3	<u>Tanin dan Fenolik</u>	26
3.4.3.4	<u>Saponin</u>	27
3.4.3.5	<u>Steroid dan Terpenoid</u>	27
3.4.4	<u>Penentuan Kadar Flavonoid Total</u>	27
3.5	<u>Uji Aktivitas Antioksidan In Vivo</u>	29
3.5.1	<u>Pembuatan dan Persiapan Larutan</u>	29
3.6	<u>Pengujian Aktivitas Antioksidan</u>	31
3.6.1	<u>Penetapan Panjang Gelombang Maksimum dan Operating Time</u>	31
3.6.2	<u>Pembuatan Kurva Standar</u>	31
3.6.3	<u>Pengukuran Kadar Malondialdehid (MDA)</u>	32
3.6.4	<u>Pengujian Aktivitas Katalase</u>	33
3.7	<u>Pengamatan Histopatologi Hepar</u>	34
3.7.1	<u>Pengamatan Makroskopis Hepar</u>	34
3.7.2	<u>Pembuatan Preparat Histopatologi Hepar</u>	34
3.8	<u>Analisis Data</u>	35
BAB IV	<u>HASIL DAN PEMBAHASAN</u>	37
4.1	<u>Hasil Determinasi Sampel</u>	37
4.2	<u>Preparasi Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Melinjo</u>	37
4.3	<u>Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Melinjo</u>	40
4.4	<u>Hasil Penentuan Kadar Flavonoid Total</u>	43
4.5	<u>Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Melinjo</u>	45
4.5.1	<u>Pengukuran Kadar MDA</u>	45
4.5.2	<u>Penentuan Aktivitas Enzim Katalase</u>	53
4.6	<u>Hasil Pengamatan Makroskopis Hepar</u>	60
4.7	<u>Hasil Pengamatan Histopatologi Hepar</u>	62
4.8	<u>Hasil Analisis Data</u>	66
BAB V	<u>KESIMPULAN DAN SARAN</u>	70
5.1	<u>Kesimpulan</u>	70
5.2	<u>Saran</u>	70
	<u>DAFTAR PUSTAKA</u>	72
	<u>LAMPIRAN</u>	80
	<u>DAFTAR RIWAYAT HIDUP</u>	123

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
<u>Gambar 1. Tanaman Melinjo</u>	6
<u>Gambar 2. Struktur resveratrol (1) dan antosianin (2)</u>	10
<u>Gambar 3. Struktur BHT (1), BHA (2) dan TBHQ (3)</u>	17
<u>Gambar 4. Struktur umum flavonoid</u>	18
<u>Gambar 5. Struktur katekin</u>	19
<u>Gambar 6. Reaksi pembentukan MDA (Febrina dkk., 2016)</u>	21
<u>Gambar 7. Daun Melinjo</u>	37
<u>Gambar 8. Mekanisme reaksi uji flavonoid dengan HCl dan logam Mg</u>	41
<u>Gambar 9. Mekanisme reaksi senyawa tanin dengan FeCl₃</u>	42
<u>Gambar 10. Interaksi saponin dalam air</u>	42
<u>Gambar 11. Mekanisme reaksi senyawa steroid</u>	43
<u>Gambar 12. Mekanisme reaksi TEP menjadi malondialdehid (MDA)</u>	46
<u>Gambar 13. Grafik Kurva Baku TEP</u>	47
<u>Gambar 14. Rata-rata kadar MDA plasma darah (nmol/mL)</u>	50
<u>Gambar 15. Mekanisme Peroksidasi PUFA</u>	51
<u>Gambar 16. Mekanisme reaksi hidrogen peroksida (Hadwan, 2016)</u>	54
<u>Gambar 17. Kurva baku standar H₂O₂</u>	54
<u>Gambar 18. Reaksi penguraian H₂O₂ menjadi oksigen dan air</u>	55
<u>Gambar 19. Rata-rata aktivitas enzim katalase (U/mL)</u>	57
<u>Gambar 20. Grafik rata-rata kadar MDA dan aktivitas enzim katalase</u>	59
<u>Gambar 21. Gambaran histopatologi hepar perbesaran 40 x 10</u>	63

DAFTAR TABEL

	Halaman
<u>Tabel 1. Rancangan perlakuan hewan uji</u>	31
<u>Tabel 2. <i>Grade scoring</i> degenerasi hidropik (Fitmawati dkk., 2018).....</u>	35
<u>Tabel 3. <i>Grade scoring</i> nekrosis (Hamidy dkk., 2009).....</u>	35
<u>Tabel 4. <i>Grade scoring</i> steatosis (Maulina, 2018).....</u>	35
<u>Tabel 5. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun melinjo</u>	40
<u>Tabel 8. Hasil pemeriksaan histopatologi hepar tikus tiap kelompok</u>	63

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<u>Lampiran 1. Skema Kerja Umum</u>	80
<u>Lampiran 2. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Melinjo</u>	81
<u>Lampiran 3. Perhitungan Dosis dan Pembuatan Vitamin C</u>	81
<u>Lampiran 4. Perhitungan Sediaan Uji Ekstrak Etanol Daun Melinjo</u>	83
<u>Lampiran 5. Perhitungan Jumlah Hewan Uji</u>	88
<u>Lampiran 6. Perhitungan Konsentrasi Tetraetoksipropan (TEP)</u>	89
<u>Lampiran 7. Surat Keterangan Hasil Identifikasi Tumbuhan Melinjo</u>	92
<u>Lampiran 8. Sertifikat Persetujuan Etik</u>	93
<u>Lampiran 9. Sertifikat Hewan Uji</u>	94
<u>Lampiran 10. Sertifikat CoA Vitamin C</u>	95
<u>Lampiran 11. Sertifikat CoA Kuersetin</u>	96
<u>Lampiran 12. Sertifikat CoA Tetraethoxypropane (TEP)</u>	97
<u>Lampiran 13. Sertifikat CoA Trichloroacetic Acid (TCA)</u>	98
<u>Lampiran 14. Sertifikat CoA Thiobarbituric Acid (TBA)</u>	99
<u>Lampiran 15. Perhitungan Nilai Rendemen Ekstrak Etanol Daun Melinjo</u>	100
<u>Lampiran 16. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Melinjo</u>	101
<u>Lampiran 17. Pengukuran Kadar Flavonoid Total</u>	102
<u>Lampiran 18. Perhitungan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Melinjo</u>	103
<u>Lampiran 19. Data Bobot Tikus Selama Pengujian</u>	104
<u>Lampiran 20. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum, <i>Operating Time</i> dan Kurva Baku TEP</u>	105
<u>Lampiran 21. Pengukuran dan Perhitungan Kadar Malondialdehid (MDA) Plasma Darah Tikus</u>	107
<u>Lampiran 22. Data Analisis Statistika Kadar MDA menggunakan ANOVA-One way dan Duncan</u>	108
<u>Lampiran 23. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Standar H₂O₂</u>	110
<u>Lampiran 24. Penentuan dan Perhitungan Aktivitas Enzim Katalase Hepar Tikus</u>	111
<u>Lampiran 25. Data Analisis Statistika Aktivitas Enzim Katalase menggunakan ANOVA-One Way dan Duncan</u>	113
<u>Lampiran 26. Data Analisis Statistika Korelasi Kadar MDA dan Aktivitas Katalase</u>	115
<u>Lampiran 27. Hasil Dokumentasi Makroskopis Hepar Tikus</u>	116
<u>Lampiran 28. Data Bobot Tikus dan Bobot Hati Tikus</u>	117
<u>Lampiran 29. Data Analisis Statistika Korelasi Bobot Tikus dan Bobot Hati Tikus</u>	118
<u>Lampiran 30. Hasil Dokumentasi Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Melinjo</u>	119

<u>Lampiran 31. Hasil Dokumentasi Pengukuran Kadar MDA Plasma Darah</u>	
<u>Tikus</u>	120
<u>Lampiran 32. Hasil Dokumentasi Penentuan Aktivitas Enzim Katalase</u>	
<u>Hepar Tikus</u>	121
<u>Lampiran 33. Hasil Dokumentasi Pengamatan Histopatologi Hepar Tikus</u>	122

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
AlCl ₃	: aluminium klorida
BB	: berat badan
BHA	: butil hidroksil anisol
BHT	: butil hidroksil toluene
C	: <i>celcius</i>
CCl ₃ ·	: radikal triklorometil
CCl ₄	: karbon tetraklorida
Depkes	: departemen kesehatan
DPPH	: <i>1,1-diphenil-2-pikrihidrazil</i>
EDTA	: <i>ethylen diamine tetra acetic acid</i>
FeCl ₃	: besi (III) klorida
g	: gram
H ₂ O	: air
H ₂ O ₂	: hidrogen peroksida
HCl	: asam klorida
IC ₅₀	: <i>inhibition concentration 50%</i>
Kg	: kilogram
KK	: kelompok kontrol
L	: liter
MDA	: malondialdehid
m	: meter
mg/kgbb	: miligram per kilogram berat badan
mg/mL	: milligram permililiter
mL	: mililiter
NaCMC	: <i>natrium carboxymethyl cellulose</i>
nm	: nanometer
nmol	: nano mol
O ₂	: oksigen
OT	: <i>operating time</i>
<i>p.o</i>	: peroral
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
rpm	: <i>revolutions per minute</i>
SPSS	: <i>statistical package for social science</i>
TBA	: <i>Thiobarbituric acid</i>
TBARS	: <i>thiobarbituric acid reactive substance</i>
TBHQ	: <i>tertiary butylated hidroxyquinon</i>
TCA	: <i>trichloroacetic acid</i>
TEP	: tetraetoksipropan
UV-Vis	: <i>ultraviolet visible</i>
U/mL	: unit permililiter

DAFTAR ISTILAH

Aklimatisasi	: penyesuaian fisiologis atau adaptasi dari suatu organisme terhadap suatu lingkungan baru yang akan dimasukinya
Alkaloid	: sebuah golongan senyawa basa bernitrogen yang kebanyakan heterosiklik dan terdapat di tumbuhan atau hewan.
Antioksidan	: senyawa yang dapat menangkal atau meredam dampak negatif oksidan.
Eksogen	: tidak berasal dari dalam tubuh dan bersumber dari luar tubuh makhluk hidup
Endogen	: berasal dari dalam tubuh atau diproduksi oleh tubuh makhluk hidup
Flavonoid	: senyawa yang terdiri dari 15 atom karbon dengan rumus $C_6C_3C_6$ yang umumnya tersebar di dunia tumbuhan
Hidrolisis	: reaksi kimia yang memecah molekul air (H_2O) menjadi kation hidrogen (H^+) dan anion hidroksida (OH^-) melalui suatu proses kimia
Histopatologi	: cabang biologi yang mempelajari kondisi dan fungsi jaringan dalam yang berhubungan dengan suatu penyakit
<i>In vitro</i>	: eksperimen yang dilakukan dalam lingkungan terkendali di luar organisme hidup
<i>In vivo</i>	: eksperimen dengan menggunakan keseluruhan, hidup organisme sebagai lawan dari sebagian organisme atau mati, atau <i>in vitro</i> dalam lingkungan terkendali
Isolasi	: proses pengambilan atau pemisahan senyawa bahan alam dengan menggunakan pelarut yang sesuai
Katalase	: antioksidan endogen yang mengandung heme yang dapat menguraikan hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi molekul air dan oksigen
Malondialdehid	: senyawa organik dengan rumus $CH_2(CHO)_2$ yang terbentuk secara alami dan merupakan penanda stres oksidatif
Metabolisme	: semua reaksi kimia yang terjadi di dalam organisme, termasuk yang terjadi di tingkat seluler
Nekrosis	: kematian sel atau jaringan karena penyakit atau cedera
Oksidasi	: proses pelepasan elektron
<i>Operating time</i>	: waktu yang dibutuhkan suatu senyawa untuk bereaksi dengan senyawa lain hingga terbentuk senyawa produk yang stabil
Oral	: segala sesuatu yang berhubungan dengan mulut
Radikal bebas	: atom, molekul, atau senyawa yang dapat berdiri sendiri yang mempunyai elektron tidak berpasangan, bersifat sangat reaktif dan tidak stabil.
Reduksi	: reaksi penangkapan elektron
Rendemen	: kemampuan pelarut dalam menyari senyawa metabolit dalam simplisia

- Penyakit degeneratif : penyakit yang disebabkan karena perubahan keadaan secara fisika dan kimia dalam sel, jaringan atau organ yang bersifat menurunkan efisiensinya
- Saponin : senyawa glikosida terdiri dari gugus gula yang berikatan dengan aglikon atau sapogeni
- Steatosis : penumpukan lemak di organ hati
- Steroid : senyawa organik lemak sterol tidak terhidrolisis yang didapat dari hasil reaksi penurunan terpen atau skualen, dengan rumus dasar terdiri dari 17 atom karbon dan 4 buah cincin
- Stres oksidatif : keadaan dimana jumlah radikal bebas di dalam tubuh melebihi kapasitas tubuh untuk menetralkannya, akibatnya intensitas proses oksidasi sel-sel tubuh normal menjadi semakin tinggi dan menimbulkan kerusakan yang lebih banyak
- Tanin : suatu senyawa polifenol yang berasal dari tumbuhan, berasa pahit dan kelat, yang bereaksi dengan dan menggumpalkan protein, atau berbagai senyawa organik lainnya termasuk asam amino dan alkaloid
- Terpenoid : golongan senyawa hidrokarbon yang memiliki rumus $(C_5H_8)_n$ dan terdiri dari kerangka isopren

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Radikal bebas adalah suatu molekul yang memiliki satu atau beberapa elektron yang tidak berpasangan, sehingga sifatnya sangat reaktif dan tidak stabil (Khan *et al.*, 2018). Umumnya, radikal bebas dihasilkan secara alami di dalam tubuh dari hasil metabolisme yang dengan seiring berjalannya waktu, terjadinya peningkatan jumlah radikal bebas secara terus-menerus yang disebabkan oleh faktor eksternal, seperti sinar ultraviolet, zat kimiawi dalam makanan, asap rokok dan polutan-polutan lainnya. Peristiwa ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dengan jumlah antioksidan di dalam tubuh disebut juga stres oksidatif (Werdhasari, 2014).

Tubuh mempunyai beberapa cara dalam mengatasi stres oksidatif, salah satunya dengan adanya zat antioksidan. Fungsi dari antioksidan adalah menetralkan radikal bebas yang berlebihan, berkontribusi dalam pencegahan penyakit dan melindungi sel dari efek toksik (Pham-Huy *et al.*, 2008). Salah satu jenis antioksidan endogen yang diproduksi secara alami di dalam tubuh yaitu enzim katalase. Katalase merupakan salah satu jenis antioksidan enzimatik yang dapat menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutus reaksi berantai dan diubahnya menjadi produk yang bersifat tidak reaktif (Winarsi, 2007). Semakin tinggi jumlah H₂O₂ maka semakin besar kerja dari enzim katalase untuk mengkatalisis dan menekan aktivitasnya (Sarianoferni dkk., 2017). Apabila jumlah radikal bebas sudah mengalami peningkatan, tubuh sangat membutuhkan zat antioksidan dari luar atau disebut juga antioksidan eksogen.

Antioksidan eksogen dibagi menjadi 2 berdasarkan sumbernya, yaitu antioksidan alami dan antioksidan sintesis. Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa antioksidan sintetis memiliki efek yang tidak baik bagi tubuh, salah satunya dalam pemberian BHT (*Butylated HydroxyToluene*) pada tikus wistar dengan dosis 1200 mg/kgBB yang dapat menyebabkan nekrosis pada sel ginjal (Vivin dkk., 2018). Oleh karena itu, antioksidan alami sangat diperlukan sebagai alternatif dalam mengatasi radikal bebas yang berlebih.

Antioksidan alami umumnya diperoleh dari tumbuhan (Lukman, 2007). Salah satu tumbuhan yang diketahui khasiatnya sebagai antioksidan alami, yaitu Melinjo. *Gnetum gnemon* L. termasuk famili dari Gnetaceae yang tersebar di Asia Tenggara khususnya di wilayah Indonesia. Secara tradisional, melinjo merupakan tanaman yang sering dimanfaatkan sebagai obat untuk mengobati berbagai jenis penyakit seperti buang air kecil, penyakit mata, anemia dan busung lapar (Hariana, 2008). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya bahwa tanaman melinjo juga mampu dalam mengatasi penyakit-penyakit degeneratif seperti antihiperlipidemia, diabetes dan sebagainya (Aldy, 2018 ; Noviarny, 2019). Skrining fitokimia telah dilakukan terhadap ekstrak daun melinjo yang mengandung metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, steroid, saponin dan tanin (Bharali *et al.*, 2018). Flavonoid adalah kelompok senyawa terbesar dari golongan fenolik alam yang bersifat polar dengan adanya sejumlah gugus hidroksil atau gula pada struktur dasarnya (Ilyas, 2013). Senyawa flavonoid bertindak sebagai antioksidan yang bekerja secara langsung dengan menyumbangkan satu atom hidrogen untuk menstabilkan radikal bebas dalam tubuh (Prochazkova *et al.*, 2011).

Hasil isolasi senyawa aktif terhadap daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dengan metode ekstraksi bertingkat yang diukur dengan menggunakan spektrofotometri UV-Sinar Tampak menunjukkan bahwa daun melinjo mengandung senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antioksidan yaitu golongan antosianin (Sabrina dkk., 2019). Pengujian aktivitas antioksidan terhadap ekstrak etanol daun melinjo secara in vitro dengan menggunakan metode DPPH (*1,1 difenil-2-pikrilhidrazil*) diperoleh nilai IC_{50} sebesar 38,83 $\mu\text{g/mL}$ dan dikategorikan sebagai antioksidan kuat (Rahmiyani *et al.*, 2015). Pengujian antioksidan secara in vivo ditentukan melalui pengukuran kadar MDA dalam plasma darah. Tingginya kadar MDA mengindikasikan rendahnya jumlah antioksidan di dalam tubuh. Menurut Lilian *et al.* (2020), pemberian ekstrak etanol daun *Gnetum africanum* (genus *Gnetum*) dengan dosis 800 mg/kgBB secara in vivo terhadap tikus putih jantan dapat menurunkan kadar malondialdehid (MDA) yang menunjukkan bahwa daun *Gnetum africanum* memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi.

Karbon tetraklorida (CCl_4) adalah zat hepatotoksik yang paling sering digunakan dalam penelitian yang berkaitan dengan hepatotoksisitas (Eka dkk., 2013). Metabolisme CCl_4 menghasilkan radikal bebas yang lebih reaktif yaitu radikal triklorometil ($\text{CCl}_3\cdot$) dan triklorometilperoksi ($\text{CCl}_3\text{OO}\cdot$) yang bersifat toksik dalam tubuh (Wahyu dkk., 2015). Senyawa karbon tetraklorida (CCl_4) dapat meningkatkan kadar malondialdehid (MDA) plasma darah dan menyebabkan perubahan histopatologi hepar seperti terbentuknya nodul regeneratif, sel parenkim yang memburuk dan lobulus diinfiltrasi serta diubah secara struktural (Ahmed *et al.*, 2011). Maka dari serangkaian uraian di atas, penulis tertarik untuk melakukan

pengujian aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun melinjo dengan mengukur kadar MDA dan penentuan aktivitas katalase, serta pengamatan makroskopis dan histopatologi hepar terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi oleh CCl₄.

Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan dapat dirumuskan suatu permasalahan, yaitu:

1. Berapa kadar flavonoid total pada ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) ?
2. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap aktivitas antioksidan dengan mengukur kadar malondialdehid (MDA) dan penentuan aktivitas katalase terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi dengan CCl₄ ?
3. Berapakah dosis ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) yang paling baik sebagai antioksidan ?
4. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap gambaran makroskopik dan histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi CCl₄ ?

Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menentukan kadar flavonoid total pada ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.).
2. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap aktivitas antioksidan dengan mengukur kadar malondialdehid

(MDA) dan penentuan aktivitas katalase terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi CCl₄.

3. Menentukan dosis ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) yang paling baik sebagai antioksidan.
4. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap gambaran makroskopik dan histopatologi hepar tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi CCl₄.

Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan bisa memberikan manfaat dalam pengetahuan terhadap keefektifan ekstrak etanol daun melinjo sebagai antioksidan dengan menurunkan kadar malondialdehid (MDA), meningkatkan aktivitas katalase hepar serta mengetahui pengaruh terhadap hepar dengan melihat gambaran makroskopik dan histopatologi. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat bermanfaat sebagai referensi untuk meneruskan penelitian ke tahap selanjutnya dan dapat dikembangkan menjadi salah satu alternatif obat herbal berstandar yang berkhasiat sebagai penangkal radikal bebas.

DAFTAR PUSTAKA

- Adawiah., Sukandar, D., dan Muawanah, A. 2015, Aktivitas Antioksidan dan Kandungan Komponen Bioaktif Sari Buah Namnam, *Jurnal Kimia VALENSI*, Vol 1, 130-136.
- Ahmed, F. A, Mona, F. M, Marwa, A. O and Eman, A. E. 2011, Aminoguanidine Potentiates the Hepatoprotective Effect of Silymarin in CCl₄ Treated Rats, *ANNALS of Hepatology*, Vol 10, 207-215.
- Aldy. 2019, 'Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* Linn.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar', Skripsi, S.Farm, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Andi, M. K., Zainal A., Sugiarto S., dan Tadjuddin N. 2019, Analisis Kadar Vitamin C pada Buah Delima (*Punica granatum* L.) Merah dan Putih Secara Spektrofotometri UV-Vis, *Jurnal Kesehatan*, Vol 2, 155-161.
- Andung, R. H. 2006, Analisis Usahatani Biji Melinjo dan Emping Melinjo (*Gnetum gnemon* L.), *Jurnal AGRIJATI*, Vol 3, 51-59.
- Anggia, S. W. L. 2015, The Effect of Ethanol Extract of Soursop Leaves (*Annona muricata* L.) to Decreased Levels of Malaondialdehyde, *J Majority*, Vol 4, 14-18.
- Asmorowati, H., dan Lindawati, N. Y. 2019, Penetapan Kadar Flavonoid Total Alpukat (*Persea Americana* Mill) dengan Metode Spektrofotometri, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, Vol 15, 51-63.
- Barua, C.C., Pompy, P., Jayanti, D.R., Debesh, C.P., Manob, J.B., and Iswar, C.B. 2018, Ameliorating Effect of *Gnetum gnemon* L. on Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis during Acute and Chronic Stress in Rats, *Indian. J. Tradit Knowle*, Vol 17, 240-246.
- Bharali, P., Priyanka, D., Mohan, C. K., Arup, K. D., Hui Tag and Ananta, M. B. 2018, Evaluation of Antioxidant and Proximate Compositions of the Leaf Extract of *Gnetum gnemon* L., *Int. Res. J. Pharm*, Vol 9, 101-105.
- Cathrine, A. R. E. and Packer, L. 2003, *Flavonoid in Health and Disease*, Marcel Dekker Inc, New York.
- Dewi, C., Rohula, U., dan Nur Her Riyadi, P. 2012, Aktivitas Antioksidan dan Antimikroba Ekstrak Melinjo (*Gnetum gnemon* L.), *Jurnal Teknologi Hasil Pertanian*, Vol 5, 74-81.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Materia Medika*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.

- Dutta, P. P. 2018, Antiplasmodial Activity of *Gnetum gnemon* Leaves and Compounds Isolated from them, *Natural Product Communications*, Vol 13, 1263-1265.
- Eka, S. T., Poppy, L. dan Lily, L. L. 2013, Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Diberikan Jus Tomat (*Solanum Lycopersicum*) pasca Kerusakan Hati Wistar yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄), *Jurnal e-Biomedik*, Vol 1, 1126-1129.
- Elmatris, S., Kadri, H., dan Yerizei, E. 2015, Efek Pemberian Vitamin C Terhadap Aktivitas Katalase Hati Tikus Galur Wistar yang Terpapar Ion Pb, *Jurnal Kesehatan Andalas*, Vol 4, 279-285.
- Eric, A. D, Ryan J. Elias and D. Julian McClements. (eds). 2010, *Oxidation in Foods and Beverages and Antioxidant Applications*, Woodhead Publishing Limited, Cambridge, UK.
- Evi, K. dan Hanifa M. R. 2019, Analisis Kadar Vitamin C pada Daging Buah Kelengkeng (*Dimocarpus longan* L.) Segar dan Daging Buah Kelengkeng dengan Buah Kelengkeng Kaleng dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis, *J-HESTECH*, Vol 2, 119-126.
- Febrina, L., Helmi dan Rijai, L. 2016, Profil Kadar Malondialdehid, Glukosa dan Kolesterol pada Tikus Putih yang Terpapar Asap Rokok, *J. Trop. Pharm*, Vol 3, 277-282.
- Federer, W. 1991, *Statistics and Society: Data Collection and Interpretation*, 2nd Edition, New York.
- Fessenden R. J. and Fessenden J. S. 1992, *Kimia Organik 1*, ed 3, Aloysiu Insani Press, Jakarta, Indonesia.
- Fitmawati, Titrawani, dan Safitri, W. 2018, Struktur Histologi Hati Tikus Putih (*Rattus novogicus* Berkenhout 1769) dengan Pemberian Ramuan Tradisional Masyarakat Melayu Lingga, Kepulauan Riau, *Jurnal Penelitian Biologi, Botani, Zoologi dan Mikrobiologi*, Vol 3, 2443-2393.
- Hadwan, M. H. 2016, New Method for Assessment of Serum Catalase Activity, *Indian Journal of Science and Technology*, Vol 9, 1-5.
- Hamidy, Y. M., Malik, Z., dan Machyar, M. R. 2009, Gambaran Histopatologi Kerusakan Hati Mencit yang Diproteksi dengan Air Rebusan Daun Sirih (*Piper Betle* Linn), *JIK*, Vol 3, 40-48.
- Hardeep, S.T. (ed). 2019, *Current Aspects of Flavonoids: Their Role in Cancer Treatment*, Springer Nature Singapore, Singapore.

- Hariana, A. 2008, *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya seri 2*, Penebar Swadaya, Depok, Indonesia.
- Harley, I. M. and Craig R. Elevitch, 2006, *Gnetum gnemon (gnetum)*, Species Profiles for Pacific Island Agroforestry, ver 1.1,1-9. Tersedia pada <http://www.traditionaltree.org>. Diakses pada 12 November 2020.
- Haryani, S., A. Y. dan Yunita, I. 2016, Kandungan Senyawa Kimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) : Pengaruh Jenis Pelarut dan Metode Ekstraksi, *Prosiding Seminar BKS PTN Wilayah Barat Bidang Ilmu Pertanian*, 464-473.
- Ilyas, A. 2013, *Kimia Organik Bahan Alam*, Alauddin University Press, Makassar, Indonesia.
- Indah, M. 2020, 'Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Jiang, Y. M. *et al.* 2004, Flavonoid in Food and Their Health Benefits, *Plant Foods for Human Nutrition*, Vol 59, 113-122.
- Kesuma, S., dan Rina, Y. 2015, *Antioksidan Alami dan Sintetik*, Andalas University Press, Padang, Sumatera Barat.
- Khan, F. *et al.* 2018, Role of Free Radicals and certain Antioxidants in the Management of Huntington's Disease, *J. Anal. Pharm. Res*, Vol 7, 386-392.
- Kiswandono, A. A. 2011, Skrining Senyawa Kimia dan Pengaruh Metode Maserasi dan Refluks pada Biji Kelor (*Moringa oleifera*, Lamk) terhadap Rendeman Ekstrak yang dihasilkan, *Jurnal Sains Natural Universitas Nusa Bangsa*, Vol 1, 126-134.
- Le, T. H. *et al.* 2020, A New Phenylheptanoid from the Leaves of *Gnetum gnemon* L., *Natural Product Research*, DOI: 10.1080/14786419.2020.1753055.
- Lestari, A. A. 2020, *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Metode Fixed Dose Produce*, *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Lestari, S. A., Wardani, D. P. K., dan Sudarsono, T. A. 2021, Efek Monosodium Glutamat Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar, *Jurnal Media Analisis Kesehatan*, Vol 12, 56-63.

- Lilian, N. *et al.* 2020, Effect of Ethanol Leaf Extract of *Gnetum africanum* on Testosterone and Oestradiol Induced Benign Prostatic Hyperplasia, *J. Med. Plants Res*, Vol 14, 309-316.
- Lukman, J. 2007, Antioksidan Alami: Sumber, Kimia dan Teknologi Ekstraksi, *J of Agro-Based Industry*, Vol 24, 52-69.
- Lully, H. E. 2016, *Farmakognisi dan Fitokimia*, Kemkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Ma'rufah., dan Adib, M. 2018, Ekstrak Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Meningkatkan Kadar *Catalase* dan *Glutathione* Hati Tikus yang Terpapar Lead Acetate, *Jurnal Sain Health*, Vol 2, 8-12.
- Marjoni, R. 2016, *Dasar-Dasar Fitokimia untuk Diploma III Farmasi*, Trans Info Media, Jakarta, Indonesia.
- Maulina. 2018, *Zat-Zat Yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar*, Unimal Press, Sulawesi, Indonesia.
- Merinal, S. and Viji, S. B. G. 2012, In Vitro Antioxidant Activity and Total Phenolic Content of Leaf Extracts of *Limonia crenulata* (Roxb.), *J. Nat. Prod. Plant Resour*, Vol 2, 209-214.
- Mukhriani. 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*, Vol 7, 361-367.
- Mulyani, L. N., Veny, L., Herlina, dan Anggia, P. 2018, A Natural Combination Extract Of Mangosteen Pericarp And Phycocyanin Of *Spirulina Platensis* Decreases Plasma Malonaldehyde Level In Acute Exercise-Induced Oxidative Stress, *Majalah Ilmiah Sriwijaya*, Vol XXX, 1-16.
- Munawwaroh, I. 2019, 'Uji Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan Metode DPPH dan TBARS', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Nema, R. K., Sulekha, M., Satish, Y. and Sunita, Y. 2009, Antioxidants, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, Vol 1, 102-104.
- Nisma, F., Almawati, S. dan Fajar, M. 2010, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) berdasarkan Aktivitas SOD (Superoxyd Dismutase) dan Kadar MDA (Malondialdehyde) pada Sel Darah Merah Domba yang mengalami Stres Oksidatif In Vitro, *FARMASAINS*, Vol 1, 18-24.
- Nur, C. E. S. dan Anny, I. W. 2018, Efektivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Terhadap Bakteri *Escherichia coli*, *Journal Cis-Trans*, Vol 2, 12-17.

- Noviarny, H. 2019, 'Uji Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Aloksan dan Histopatologi Pankreas', Skripsi, S.Farm, Jurusan Farmasi, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Nuralifah, Arjuna dan Randa, W. 2018, Efektivitas Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai Antihiperqlikemia pada Mencit (*Mus musculus*) BALB/C yang Diinduksi Streptozotocin, Teknologi Terapan Berbasis Kearifan Lokal.
- Okorie, N. H., Chika, J. M., and Ifeoma, O. 2019, Antioxidants Properties of Natural and Synthetic Chemical Compounds: Therapeutic Effect on Biological System, *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, Vol 3, 28-42.
- Ozougwu and Jevas, C. 2017, Physiology of the Liver, *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*, Vol 4, 13-24.
- Packer, L., Maret, G. T., Klaus, K. and Balz, F. 2002, *The Antioxidant Vitamins C and E*, AOCS Press, Champaign, Illinois, United States.
- Panjaitan, R. G. P., Handharyani, E., Chairul dan Masriani. 2007, Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida Terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus, *Makara, Kesehatan*, Vol 11, 11-16.
- Pham-Huy, L. A., Hua He and Chuong Pham-Huy. 2008, Free Radical, Antioxidants in Disease and Health, *Int. J. Biomed. Sci*, Vol 4, 89-96.
- Pokorny, J. 2007, Are Natural Antioxidant Better and Safer than Synthetic Antioxidants?, *Eur. J. Lipid. Sci. Technol*, Vol 109, 629-642.
- Prochazkova, D., Bousova, I. and Wilhemova, N. 2011, Antioxidant and Prooxidant Properties of Flavonoid, *Fitoterapia*, Vol 82, 513-523.
- Raharjo, T.J., Rustanti, E., Ethica, S.N., Rizki, R.A. and Nugroho, L.H. 2012, Characterization of Partial cDNA Sequence for *Gnetum gnemon* Resveratrol Synthase Encoding Gene, *Asian. J. Chem*, Vol 24, 4759-4762.
- Rahmiyani, I., Reny, A. and Nur, R. 2015, Antioxidant Activity of Leaves Extracts from *Gnetum gnemon* Linn. using DPPH, *The Conference on Herbal Medicine Industrialization as Complementary Therapy in Natural Disasters*, 77-80.
- Resva, M., Wenti, P. and Raden, S. 2018, Test Effectiveness Antimicrobial Extract Etanol Leaves Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) on Growth of Bacteria *propionibacterium acnes*, *AHSR*, Vol 14, 99-101.

- Rietjens, I. M. C. M. *et al.* 2002, The Prooxidant Chemistry of the Natural Antioxidants Vitamin C, Vitamin E, Carotenoids and Flavonoids, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, Vol 11, 321-333.
- Puspita, V. E., Susanto, N. G., Sumardi, dan Widiatuti, L. E. 2016, Pengaruh Taurin Terhadap Aktivitas Enzim Superoksida, Dismutase, Malondialdehid dan Histologi pada Hati Mencit (*Mus musculus*) Jantan yang Diberi Hesbisida Glosifat, *Natural B*, Vol 3, 226-234.
- Rustan, A. C., and Drevon, C. A. 2005, Fatty Acids: Structures and Properties, *Encyclopedia of Life Sciences*, 1-7.
- Sabrina, U. U., Kiki, M., dan Livia, S. 2019, Isolasi Senyawa Flavonoid yang Berpotensi sebagai Antioksidan pada Ekstraksi Bertingkat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.), *Jurnal Farmasi*, Vol 2, 717-725.
- Saiffudin, A., Rahayu dan Yuda, H. 2011, *Standarisasi Bahan Obat Alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Sarianofeni., Paramita, D. A. V., dan Mularwarmati, D. 2017, Pengaruh Pemberian Alga Cokelat (*Sargassum* sp.) Terhadap Enzim Katalase Kelenjar Sub mandibularis Tikus *Rattus Novergicus* Strain Wistar Akibat Iradiasi Linear Energy Transfer (Let) Rendah, *Qanun Medika*, Vol 1, 1-10.
- Sarma, A. D., Mallick A. R. and Ghosh, A. 2010, Free Radicals and Their Role in Different Clinical Conditions: An Overview, *Int. J. Pharma. Sci. Res*, Vol 1, 185-192.
- Sentra Informasi Keracunan Nasional. 2010, *Karbon Tetraklorida*.
- Septiani, S., Nasrul, W., dan Soraya, R. M. 2012, Formulasi Sediaan Masker Gel Antioksidan dari Ekstrak Etanol Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* Linn.), *Jurnal Farmasi*, 1-27.
- Simanjuntak, K. 2012, Peran Antioksidan Flavonoid dalam Meningkatkan Kesehatan, *Bina Widya*, Vol 23, 135-140.
- Sinha, K. A. 1972, Colorimetric Assay of Catalase, *Analytical Biochemistry*, Vo 47, 380-394.
- Sivakrishnan, M. 2019, Liver Diseases-An Overview, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol 8, 1385-1395.
- Sri, N., Fahri, F., Dedy, D. S. dan Nastiti, K. 2015, Isolasi Efektivitas Ekstrak Gambir (*Uncaria gambir* (Hunter) Roxb.) sebagai Hepatoprotektor pada Tikus (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi CCl₄, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol 13, 115-122.

- Suhaera, S. F. S., dan Hayatul, I. 2019, Analisis Kadar Vitamin C pada Buah Naga Merah (*Hylocereus lemairei* (Hook.) Britton & Rose) dan Buah Naga Putih (*Hylocereus undatus* (Haw.) Britton Rose) Di Kepulauan Riau Menggunakan Spektrofotometri Ultraviolet, *Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol 16, 146-152.
- Sumardika, I., dan Jawi, I M. 2012, Ekstrak Air Daun Ubi Jalar Ungu Memperbaiki Profil Lipid dan Meningkatkan Kadar SOD Darah Tikus yang Diberi Makanan Tinggi Kolesterol, *Medicina*, Vol 43, 67-70.
- Sunanto, H. 1991, *Budidaya Melinjo dan Usaha Produk Emping*, Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Suryohudoyo, P. 2007, *Capita Salecta Molecular Medical Sciences* (eds), Sagung Seto, Jakarta, Indonesia.
- Taghvaei, M. and Jafari, S. M. 2013, Application and Stability of Natural Antioxidants in Edible Oils in Order to Substitute Synthetic Additives, *J. Food. Sci. Technol*, 1-11.
- Tatukude, R. K., Loho, L., dan Lintong, M. P. 2014, Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Diberikan Boraks, *Jurnal e-Biomedik*, Vol 2, 1-7.
- Tian-Yang Wang, Qing Li and Kai-shun Bi. 2018, Bioactive Flavonoids in Medical Plant: Structure, Activity and Biological Fate, *Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, Vol 13, 12-23.
- Timbrell, J. A. 2009, *Principles of Biochemical Toxicology*, Informa Healthcare, New York, USA.
- Utomo, Y., Hidayat, A., Dafip, M., dan Sasi, FA. 2012, Studi Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Pemanis Buatan, *Jurnal MIPA*, Vol 2, 122-129.
- Vivin, A., Hadi, Saebani, Sigid, K. L. B., dan Akhmad, I. 2018, Pengaruh Pemberian Butylated Hydroxytoluene (*2,6-Di-Tert-Butyl-4-Methylphenol*) per Oral Dosis Bertingkat terhadap Gambaran Histopatologis Ginjal, *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, Vol 7, 1154-1165.
- Wahyu, W., Riza, S., dan Indra, P. 2015, Efek Antioksidan Ekstrak Etanol Ganggang Hijau (*Ulva lactuca* L.) terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan Aktivitas Enzim Superoksida Dismutase (SOD) Hepar Tikus yang Diinduksi CCl₄, *Media Farmasi*, Vol 12, 163-175.
- Werdhasari, A. 2014, Peran Antioksidan Bagi Kesehatan, *J. Biotek Medisiana Indonesia*, 3, 59-68.

- Winarsi, H. 2007, *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*, Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Wiraksono, H. S., Narayani, I., dan Setyawati, I. 2015, Struktur Hati Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Pemberian Ekstrak Daun Kaliandra Merah (*Calliandra calothyrsus* meissn.), *Jurnal Simbiosis III*, Vol 1, 258-268.
- Xu, J. Y. *et al.* 2010, Protective Effect of Fullerenol on Carbon Tetrachloride-Induced Acute Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats, *available at www.elsevier.com/locate/carbon*, 1388-1396.
- Zuraida., Yerizel, E., dan Anas, E. 2015, Pengaruh Pemberian Ekstrak Rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) Terhadap Kadar Malondialdehid dan Aktivitas Katalase Tikus yang Terpapar Karbon Tetraklorida, *Jurnal Kesehatan Andalas*, Vol 4, 795-802.