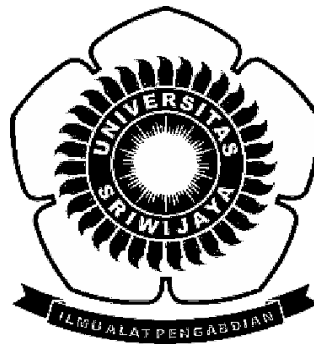


**UJI AKTIVITAS ANTIDIARE FRAKSI ETIL ASETAT DAUN
MELINJO (*Gnetum gnemon L.*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN
GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI BAKTERI
*Escherichia coli***

SKRIPSI

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



Oleh :
ERMAWATI
08061381823072

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN
ALAM UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : UJI AKTIVITAS ANTIDIARE FRAKSI ETIL ASETAT
DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) PADA TIKUS
PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI
BAKTERI *Escherichia coli*

Nama : ERMAWATI
NIM : 08061381823072
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 21 Juni 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 28 Juni 2022

Pembimbing:

1. Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001
2. Dr Eliza, M.Si
NIP. 196407291991022001

(.....)

(.....)

Pembahas:

1. Prof. Dr. Elfita, M.Si.
NIP. 196903261994122001
2. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.
NIP. 198412292014082201

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, Unsri



(.....)

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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : UJI AKTIVITAS ANTIDIARE FRAKSI ETIL ASETAT
DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) PADA TIKUS
PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI
BAKTERI *Escherichia coli*

Nama : ERMAWATI
NIM : 08061381823072
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 14
Juli 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang
diberikan.

Inderalaya, 1 Agustus 2022

Ketua:

1. Herlina, M.Kes., Apt.

NIP. 197107031998022001

(.....)

Anggota:

1. Dr Eliza, M.Si

NIP. 196407291991022001

(.....)

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

NIP. 196903261994122001

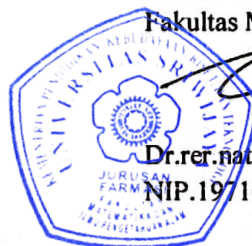
(.....)

3. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.

NIP. 198412292014082201

(.....)

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 : Ermawati
NIM : 08061381823072
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 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, 3 Agustus 2022

Penulis



Ermawati

NIM. 08061381823072

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Ermawati
NIM : 08061381823072
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-freeright) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji Aktivitas Antidiare Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Bakteri *Escherichia coli*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media / memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 3 Agustus 2022

Penulis



Ermawati

NIM. 08061381823072

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, diri saya sendiri, kedua orang tua, keluarga tercinta, dosen pembimbing, dan teman seperjuangan Farmasi 2018

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”

(Q.S. Al-Baqarah : 286)

Tidaklah Allah menurunkan penyakit

kecuali Dia juga menurunkan penawarnya (HR Bukhari)

Motto:

Tetaplah berusaha sampai semua Bismillah mu menjadi Alhamdulillah

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah Subhanahu Wa ta'ala yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Antidiare Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Bakteri *Escherichia coli*”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dari masa perkuliahan, penelitian, hingga menyelesaikan skripsi ini tak lepas dari bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT atas berkat, rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan baik.
2. Kedua orang tuaku, Ayah (Suparjo) dan Ibu (Sulastri) yang senantiasa mendoakan, memberikan cinta dan kasih sayang, perhatian, dukungan, dan nasihat, mbakku Estiana, adikku Avian Lingga Pratama dan seluruh keluarga yang juga turut memberikan semangat, doa, dan bantuannya dalam perjalanan studi ini.
3. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto., M.Si., Apt. selaku kepala jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana serta dukungan yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan lancar.
4. Ibu Herlina, M.Kes., Apt selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Dr. Eliza., M.Si selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, memberikan banyak ilmu, arahan, nasihat, motivasi, bantuan, dan dukungan kepada penulis mulai dari tahap penetapan judul hingga penyusunan skripsi ini selesai.

5. Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat selama perkuliahan hingga penulisan skripsi selesai.
6. Ibu Prof. Dr. Elfita, M.Si., dan Ibu Annisa Amriani, M.Farm., Apt. selaku dosen pembahas atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, nasihat kepada penulis sejak awal perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA yang telah memberikan banyak bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan penelitian dengan lancar.
9. Sahabat-sahabat tercintaku di Farmasi dari MABA sekaligus partner seperjuangan Gustina Emilia Ningsih, Haniah Fauziah, dan Putri Ledy Diana yang sudah meluangkan waktu selama ini untuk berdiskusi, berkeluh kesah, berdebat, memberikan semangat dan motivasi. Semoga kita dapat bersahabat sampai jannah dan di lain kesempatan bisa berkumpul kembali dengan versi terbaik yang kita harapkan dan cita-citakan aamiin allahumma aamiin.
10. Seluruh keluarga Farmasi Unsri 2018 terimakasih atas kebersamaan dan pelajaran hidup selama 4 tahun ini.
11. Kakak asuhku Kak Putri Harum Skar Ayu yang telah membimbing dan membantu dari awal perkuliahan. Kakak-kakak Farmasi 2013, 2014, 2015, 2016 dan 2017 yang telah memberikan arahan dan dukungan, adik-adik Farmasi 2019, 2020 dan 2021 yang juga mendoakan penulis dan seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.
12. Semua pihak yang telah memberikan bantuan secara langsung maupun tidak langsung yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis sangat berterima kasih dan bersyukur atas segala bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi. Semoga Allah SWT memberikan keberkahan dan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan. Penulis juga berharap semoga skripsi yang telah diselesaikan ini dapat memberikan banyak manfaat bagi penulis dan seluruh yang membacanya.

Inderalaya, 3 Agustus 2022

Penulis



Ermawati

NIM. 08061381823072

**Antidiarrheal Activity of Ethyl Acetate Fraction of Melinjo Leaves
(*Gnetum gnemon* L.) on Male White Rats Wistar Strain Induced by
*Escherichia coli***

**Ermawati
08061381823072**

ABSTRACT

One type of bacteria that causes diarrhea is *Escherichia coli*. Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) is widely used by community because it has benefits, such as antidiabetes, antioxidant, high nutritional food, inhibiting aging, and antibacterial. Melinjo leaves contains secondary metabolites such as tannins and flavonoids that have an antibacterial activity. This study aims to determine the effect of the administration of ethyl acetate fraction of melinjo leaves on the antidiarrheal effect in vivo using male white rats of the Wistar strain induced by the *Escherichia coli* bacteria. Rats were divided into 7 groups, those groups were normal (NaCMC 1%), negative control (NaCMC 1%), positive control (Gentamicin 8 mg/kgBW), and test group for melinjo leaves ethyl acetate fraction with various doses of 30, 60, 90 and 120 mg/kgBW. The initial time diarrhea occurred 16-24 hours after administration of *Escherichia coli* suspension. The parameters feces weight, feces consistency, frequency diarrhea, body weight, number of *Escherichia coli* colonies feces dose 120 mg/kgBW had effect that was almost close to positive control. The results showed that antidiarrheal effect dose 30 mg/kgBW 35,96%, dose 60 mg/kgBW 39,65%, dose 90 mg/kgBW 53,07%, dose 120 mg/kgBW 63,92%, significantly different from the positive control ($p > 0.05$). Melinjo leaves have the potential to be developed into diarrhea medicine. This shows that the antidiarrheal effect of ethyl acetate fraction of melinjo leaves at a dose of 120 mg/kgBW was not significantly different from the positive control ($p > 0.05$). The ED₅₀ value of the ethyl acetate fraction of melinjo leaves as antidiarrheal was 80,7123 mg/kgBB.

Keywords: Melinjo leaves, ethyl acetate fraction, antidiarrheal, *Escherichia coli*

**Uji Aktivitas Antidiare Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.)
Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Bakteri
*Escherichia coli***

Ermawati

08061381823072

ABSTRAK

Salah satu jenis bakteri yang menjadi penyebab timbulnya diare adalah *Escherichia coli*. Tanaman melinjo (*Gnetum gnemon* L.) banyak dimanfaatkan oleh masyarakat karena memiliki manfaat seperti menurunkan gula darah, antioksidan, pangan bergizi tinggi, menghambat proses penuaan, dan antibakteri. Daun melinjo mengandung metabolit sekunder seperti tanin dan flavonoid yang memiliki aktivitas antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian fraksi etil asetat daun melinjo terhadap efek antidiare secara *in vivo* menggunakan tikus putih jantan galur *wistar* yang diinduksi bakteri *Escherichia coli*. Tikus dibagi menjadi 7 kelompok, yaitu kelompok normal (NaCMC 1%), kontrol negatif (NaCMC 1%), kontrol positif (Gentamisin 8 mg/kgBB), dan kelompok uji fraksi etil asetat daun melinjo dengan variasi dosis 30, 60, 90 dan 120 mg/kgBB. Waktu awal terjadinya diare pada jam ke-16 sampai 24. Parameter bobot feses, konsistensi feses, frekuensi diare, berat badan, jumlah koloni bakteri *Escherichia coli* pada feses tikus pada kelompok uji dosis 120 mg/kgBB memiliki pengaruh mendekati kontrol positif. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa efek antidiare dosis 30 mg/kgBB sebesar 35,96%, dosis 60 mg/kgBB sebesar 39,65%, dosis 90 mg/kgBB sebesar 53,07%, dosis 120 mg/kgBB sebesar 63,92%. Hal ini menunjukkan efek antidiare fraksi etil asetat daun melinjo dosis 120 mg/kgBB tidak berbeda nyata terhadap kontrol positif ($p > 0,05$). Nilai ED₅₀ fraksi etil asetat daun melinjo sebagai antidiare didapatkan sebesar 80,7123 mg/kgBB.

Kata kunci: Daun melinjo, fraksi etil asetat, antidiare, *Escherichia coli*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN MAKALAH HASIL	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	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	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.).....	6
2.1.1 Nama Daerah.....	6
2.1.2 Taksonomi Tanaman.....	6
2.1.3 Morfologi Tanaman	7
2.1.4 Kandungan Kimia Melinjo.....	7
2.1.5 Aktivitas Daun Melinjo.....	9
2.2 Mekanisme Daun Melinjo Sebagai Antidiare	10
2.3 Ekstraksi dan Fraksinasi.....	12
2.3.1 Ekstraksi	12
2.3.2 Fraksinasi	13
2.4 Diare.....	14
2.4.1 Definisi Diare	14
2.4.2 Patofisiologi Diare	14
2.4.3 Manifestasi Diare	15
2.5 <i>Escherichia coli</i>	15
2.5.1 Taksonomi <i>Escherichia coli</i>	15
2.5.2 Morfologi <i>Escherichia coli</i>	16
2.5.3 Manfaat <i>Escherichia coli</i>	16
2.5.4 Patogenitas <i>Escherichia coli</i>	17
2.6 Gentamisin	17
2.7 Tikus.....	19

2.8	Parameter Pengujian Antidiare	21
2.8.1	Bobot Feses	21
2.8.2	Konsistensi Feses	21
2.8.3	Frekuensi Diare	21
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	22
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	22
3.2	Alat dan Bahan	22
3.2.1	Alat	22
3.2.2	Bahan	22
3.3	Hewan Uji	23
3.4	Metode Penelitian	23
3.4.1	Pengambilan Sampel	23
3.4.2	Preparasi Sampel	23
3.4.3	Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Melinjo	24
3.4.4	Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo	24
3.4.5	Karakterisasi Fraksi	25
3.4.5.1	Organoleptis	25
3.4.8.2	Susut Pengerinan	25
3.4.8.3	Kadar Air	26
3.4.8.4	Kadar Abu Total	26
3.4.8.5	Kadar Abu Tidak Larut Asam	27
3.4.8.6	Kadar Sari Larut Etanol	27
3.4.8.7	Kadar Sari Larut Air	28
3.4.6	Uji Cemarkan Mikroba	29
3.4.7	Uji Cemarkan Logam	29
3.4.8	Uji Skirining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo ...	29
3.4.8.1	Alkaloid	30
3.4.8.2	Flavonoid	30
3.4.8.3	Saponin	30
3.4.8.4	Fenolik dan Tanin	31
3.4.8.5	Terpenoid dan Steroid	31
3.4.9	Penentuan Kadar Tanin Total Fraksi	31
3.4.9.1	Pembuatan Larutan Standar Asam Tanat	31
3.4.9.2	Pembuatan Kurva Standar Asam Tanat	32
3.4.9.3	Penetapan Kadar Tanin Total	32
3.4.10	Penentuan Kadar Flavonoid Total	33
3.4.10.1	Pembuatan Larutan Standar Kuersetin	33
3.4.10.2	Pembuatan Kurva Standar Kuersetin	33
3.4.10.3	Penetapan Kadar Flavonoid Total	34
3.4.11	Persiapan Hewan Uji	34
3.4.12	Pembuatan Sediaan Uji	35
3.4.12.1	Pembuatan Suspensi Na CMC (1%)	35
3.4.12.2	Pembuatan Larutan Gentamisin	36
3.4.12.3	Pembuatan Suspensi Bakteri <i>Escherichia coli</i>	36
3.4.12.4	Pembuatan Suspensi Fraksi Etil Asetat	

	Daun Melinjo	36
3.4.13	Prosedur Pengujian Antidiare	37
3.4.14	Parameter Pengujian Antidiare	38
	3.4.14.1 Bobot Feses	38
	3.4.14.2 Konsistensi Feses	38
	3.4.14.3 Frekuensi Diare	38
	3.4.14.4 Perubahan Berat Badan Tikus.....	38
	3.4.14.5 Persen Efek Antidiare	39
	3.4.14.6 Jumlah Koloni Bakteri <i>E.coli</i> Feses Tikus.....	39
3.4.15	Penentuan Dosis Efektif (ED ₅₀)	40
3.4.16	Analisis Data	40
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	41
4.1	Hasil Determinasi dan Preparasi Sampel	41
4.2	Ekstraksi.....	42
4.3	Fraksinasi	44
4.4	Karakterisasi Fraksi.....	45
	4.4.1 Hasil Organoleptis.....	46
	4.4.2 Kadar Air.....	47
	4.4.3 Susut Pengerinan.....	47
	4.4.4 Kadar Abu Total dan Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	48
	4.4.5 Kadar Sari Larut Air dan Kadar Sari Larut Etanol	49
4.5	Uji Cemarkan Mikroba	49
4.6	Uji Cemarkan Logam.....	50
4.7	Uji Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo.....	50
4.8	Penentuan Kadar Tanin Total.....	52
4.9	Penentuan Kadar Flavonoid Total.....	54
4.10	Uji Aktivitas Antidiare	55
	4.10.1 Bobot Feses	56
	4.10.2 Konsistensi Feses	59
	4.10.3 Frekuensi Diare	59
	4.10.4 Persen Perubahan Berat Badan Tikus	61
	4.10.5 Persen Efek Antidiare	64
	4.10.6 Jumlah Koloni Bakteri <i>E.coli</i> Feses Tikus.....	67
4.11	Dosis Efektif (ED ₅₀).....	69
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	72
5.1	Kesimpulan.....	72
5.2	Saran.....	73
	DAFTAR PUSTAKA	74
	LAMPIRAN.....	85
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	133

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kelompok Perlakuan Uji Aktivitas Antidiare Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo	35
Tabel 2. Karakterisasi Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo	46
Tabel 3. Hasil Analisa Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo.....	51
Tabel 4. Rata-Rata Persen Perubahan Berat Badan Tikus (g) dan Hasil Uji Lanjut Duncan.....	62
Tabel 5. Persen Efek Antidiare dan Hasil Uji Lanjut Duncan.....	65
Tabel 6. Rata-Rata Koloni Bakteri Pada Feses Tikus dan Hasil Uji Lanjut Duncan.....	68
Tabel 7. Dosis Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo dan Persen Efek Antidiare....	69

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tumbuhan Melinjo	7
Gambar 2. Senyawa Fenolik Dari Kulit Batang Melinjo	8
Gambar 3. Senyawa Dari Biji Melinjo	9
Gambar 4. Bakteri <i>Escherichia coli</i>	16
Gambar 5. Struktur Kimia Gentamisin	18
Gambar 6. Tikus Putih Galur Wistar	19
Gambar 7. Grafik Rata-Rata Bobot Feses Pada Hewan Uji	56
Gambar 8. Grafik Rata-Rata Konsistensi Feses Pada Hewan Uji	58
Gambar 9. Grafik Rata-Rata Frekuensi Diare Hewan Uji	60
Gambar 10. Grafik Hubungan Rata-Rata % Perubahan Berat Badan Tikus	63
Gambar 11. Grafik Persen Efek Antidiare Jam Ke-8 Hingga 40	66
Gambar 12. Grafik Rata-Rata Koloni Bakteri Pada Feses Tikus	68
Gambar 13. Grafik Regresi Linear Dosis Fraksi dengan % Efek Antidiare	70

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	85
Lampiran 2. Preparasi Ekstrak Etanol dan Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo..	86
Lampiran 3. Skema Uji Antidiare	87
Lampiran 4. Perhitungan Persiapan Hewan Uji	88
Lampiran 5. Penetapan Dosis Gentamisin	89
Lampiran 6. Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Uji Antidiare	90
Lampiran 7. Sertifikat Determinasi Tumbuhan Melinjo	95
Lampiran 8. Sertifikat Hewan Uji	96
Lampiran 9. Sertifikat Kode Etik	97
Lampiran 10. Sertifikat Bakteri <i>Escherichia coli</i>	98
Lampiran 11. Sertifikat CoA Kuersetin	99
Lampiran 12. Persen Rendemen Ekstrak dan Fraksi Daun Melinjo	100
Lampiran 13. Karakterisasi Fraksi	101
Lampiran 14. Perhitungan Cemar Mikroba.....	104
Lampiran 15. Analisis Cemar Logam Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo	105
Lampiran 16. Uji Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo	106
Lampiran 17. Penentuan Kadar Tanin Total Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo	107
Lampiran 18. Penentuan Flavonoid Total Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo...	109
Lampiran 19. Hasil Uji Aktivitas Antidiare	111
Lampiran 20. Analisis Data SPSS.....	118
Lampiran 21. Perhitungan ED ₅₀	128
Lampiran 22. Dokumentasi Penelitian.....	129

DAFTAR SINGKATAN

AAS	: <i>Atomic Absorption Spectrophotometry</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BB	: Berat Badan
b/v	: Berat per volume
CFU	: <i>Colony Forming Unit</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
<i>E.coli</i>	: <i>Eschericia coli</i>
ED ₅₀	: <i>Effective Dose 50</i>
g	: Gram
i.p	: Intrapertoneal
kg	: Kilogram
mm/kg	: Miligram per kilogram
mL	: Mililiter
mm	: Milimeter
NA	: <i>Nutrient Agar</i>
NaCl	: <i>Natrium Chloride</i>
NaCMC	: Carboxymethyl Cellulose sodium
NB	: <i>Nutrient Broth</i>
PCA	: <i>Plate Count Agar</i>
PDF	: <i>Pepton Dilution Fluid</i>
p.o.	: Per Oral
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
Sig	: Signifikan
SPSS®	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
UV-Vis	: <i>ultraviolet visible</i>
VAO	: Volume Administrasi Obat
°C	: Derajat Celcius
%	: Persen

DAFTAR ISTILAH

Absorbansi	: suatu polarisasi cahaya yang terserap oleh bahan kimia tertentu pada panjang gelombang tertentu sehingga akan memberikan warna tertentu terhadap bahan
Adstringen	: zat yang menyebabkan pengerutan jaringan sehingga dapat mengurangi sekresi
Aklimatisasi	: proses penyesuaian hewan percobaan terhadap perubahan iklim lingkungan
Antibiotik	: suatu zat kimia yang dihasilkan oleh bakteri ataupun jamur yang berkhasiat sebagai obat apabila digunakan dalam dosis tertentu dan berkhasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman dan toksisitasnya tidak berbahaya bagi manusia
Dehidrasi	: proses penarikan air dari dalam jaringan
Denaturasi	: keadaan protein atau asam nukleat kehilangan struktur tersier dan struktur sekunder
Difusi	: peristiwa berpindahnya suatu zat dalam pelarut dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi yang rendah
Ekstrak	: sediaan kental yang diperoleh dari proses ekstraksi
Ekstraksi	: proses penarikan komponen/zat aktif dari suatu campuran padatan atau cairan dengan menggunakan pelarut tertentu
Enterotoksin	: bahan atau zat racun yang dihasilkan oleh jasad renik (basil atau bakteri) yang menimbulkan gangguan pada usus dengan menunjukkan gejala, seperti keracunan makanan
Fakultatif anaerob	: bakteri yang masih dapat hidup pada kondisi ada sedikit oksigen
Flora normal	: mikroorganisme yang umum ditemukan dalam manusia tanpa menimbulkan penyakit
Fraksinasi	: teknik pemisahan komponen campuran dari ekstrak hasil ekstraksi
Gastrointestinal	: berhubungan dengan lambung dan usus
Gravimetri	: metode kimia analitik untuk menentukan kuantitas suatu zat atau komponen yang telah diketahui dengan cara mengukur berat komponen dalam keadaan murni setelah melalui proses pemisahan
<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
Lipopolisakarida	: sebuah molekul besar berupa kompleks antara senyawa lipid dan polisakarida dengan ikatan kovalen
Maserasi	: proses pengestraksian dari suatu simplisia dengan menggunakan pelarut dan dengan beberapa kali pengadukan pada suhu ruang

Mikrobiota usus	: kumpulan bakteri yang menempatidi dalam sistem pencernaan atau usus manusia
Morbiditas	: jumlah individu yang memiliki penyakit selama periode waktu tertentu
Mortalitas	: jumlah kematian akibat penyakit tertentu atau kematian alami
Lisis	: peristiwa pecah atau rusaknya membran sel dan mengakibatkan keluarnya organel sel
Patogen	: mikroorganisme parasit yang dapat menyebabkan penyakit
Rendemen	: perbandingan jumlah ekstrak yang dihasilkan dari ekstraksi tanaman
Resistensi	: suatu sifat tidak terganggunya kehidupan sel bakteri oleh antibiotik
Strobilus	: garis atau struktur berbentuk kerucut pada tumbuhan yang membawa organ reproduksi
Suspensi	: suatu bentuk sediaan yang mengandung bahan obat padat dalam bentuk halus dan tidak larut yang terdispersi dalam cairan pembawa

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diare salah satu penyakit yang umum dan serius yang terjadi hampir di semua negara tropis di dunia dan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak-anak terutama di negara berkembang (Kosek *et al.*, 2003). Diare ialah suatu gangguan yang terjadi pada saluran pencernaan yang ditandai dengan keluarnya feses berbentuk cairan semipadat atau encer dengan frekuensi lebih dari tiga kali dalam sehari (Hirchhorn, 1980; Snyder dan Merson, 1982; Mbagwu dan Adeyemi, 2008; Suleiman dkk, 2008). Diare sebagai buang air besar dengan konsistensi encer yang dapat atau tanpa disertai lendir dan darah (Widjaja, 2000).

Setiap tahun, lebih dari 5-8 juta kematian pada bayi dan anak dibawah lima tahun karena diare (Lakshminarayana *et al.*, 2011). Di Indonesia, angka kesakitan akibat diare yang dialami oleh balita mencapai 15-43% per tahun atau sekitar 60-80%. Pada tahun 1992, diare menjadi penyebab kematian terbesar ketiga setelah tuberkulosis dan infeksi saluran napas dengan angka kesakitan akibat diare 7,5% (Depkes RI, 2000).

Salah satu mikroorganismenya penyebab timbulnya penyakit diare adalah bakteri. Bakteri *Escherichia coli* menjadi penyebab diare dengan rasio 19% (Purwanto, 2015). Dan menurut Monem *et al.*, (2014) *Escherichia coli* menjadi penyebab penyakit diare terbanyak kedua setelah rotavirus. *Escherichia coli* adalah bakteri gram negatif yang berbentuk batang, tidak membentuk spora,

fakultatif anaerob dan flora alami pada usus mamalia (Yang dan Wang, 2014). Jika jumlah bakteri *Escherichia coli* meningkat di gastrointestinal maka dapat menjadi bakteri patogen. Bakteri tersebut menghasilkan enterotoksin yang berpengaruh terhadap sekresi elektrolis dan penyerapan NaCl dalam usus sehingga menyebabkan diare (Adyanastri, 2012).

Infeksi bakteri biasanya diatasi dengan antibiotik. Namun penggunaan antibiotik memiliki kekurangan diantaranya menimbulkan resistensi bakteri (Refdanita dkk., 2004). Resistensi bakteri dapat menjadi penyebab utama kegagalan dalam pengobatan (Ibrahim *et al.*, 2011). Oleh karena itu, masyarakat banyak memanfaatkan tanaman sebagai obat antidiare. Tanaman obat yang dapat digunakan sebagai obat diare yaitu tanaman yang mempunyai efek sebagai adstringen atau pengelat, antiradang dan antibakteri. Efek adstringen atau pengelat dapat mengerutkan selaput lendir usus sehingga dapat mengurangi pengeluaran cairan diare dan disentri (Hudayani, 2008).

Tanaman melinjo (*Gnetum gnemon* L.) salah satu tanaman yang dimanfaatkan sebagai obat antidiare. Menurut Ira (2015) manfaat daun melinjo dibidang kesehatan diantaranya menurunkan gula darah, sebagai antioksidan, pangan bergizi tinggi, menghambat proses penuaan, dan antibakteri. Berdasarkan uji skrining fitokimia yang dilakukan oleh Kining (2015) bahwa daun melinjo memiliki kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, steroid dan tanin. Menurut Otshudi *et al.*, (2000) senyawa turunan tanin dan flavonoid memiliki aktivitas sebagai antimotilitas, antisekretori dan antibakteri.

Tanin sebagai antidiare dengan mengecilkan pori-pori dan selaput lendir usus sehingga absorpsi air dan gerakan peristaltik usus berkurang. Flavonoid sebagai antidiare dengan menghambat motilitas usus dan sekresi hidroeletrolitik (Tjay dan Rahardja, 2002). Tanin sebagai antibakteri dengan cara menghambat pembentukan sel bakteri dengan merusak enzim *reverse transcriptase* dan DNA topoisomerase. Sedangkan flavonoid sebagai antibakteri dengan mekanisme kerjanya merusak membran sel bakteri tersebut (Ngajow dkk., 2013).

Penelitian Nur (2018) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) mempunyai aktivitas dalam menghambat bakteri *E.coli*. Didapatkan efektivitas antibakteri ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap bakteri *E.coli* pada konsentrasi 90% b/v dengan zona hambat sebesar 15 mm dengan kategori daya hambat kuat. Dan hasil penelitian yang dilakukan oleh Anissa (2021), menunjukkan bahwa aktivitas antidiare ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada dosis 600 mg/kg tidak berbeda signifikan dengan antibiotik gentamisin.

Berdasarkan penjabaran diatas, peneliti tertarik untuk melanjutkan penelitian daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai antidiare secara in vivo menggunakan pelarut etil asetat. Peneliti melakukan penelitian untuk mengetahui potensi fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dalam menyembuhkan diare pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi bakteri *E.coli*. Pengamatan aktivitas antidiare dilakukan dengan mengamati bobot feses, konsistensi feses, frekuensi diare, perubahan berat badan tikus, serta jumlah koloni bakteri *Escherichia coli* pada feses tikus. Peneliti juga melakukan

parameter karakterisasi fraksi etil asetat daun melinjo dan penentuan dosis efektif (ED₅₀) fraksi etil asetat daun melinjo sebagai antidiare.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana karakterisasi dari fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.)?
2. Bagaimana profil fitokimia dari fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.)?
3. Berapa kadar tanin dan flavonoid total pada fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.)?
4. Bagaimana efek pemberian fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai antidiare?
5. Berapa dosis efektif (ED₅₀) fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai antidiare?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan dilakukan penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengkarakterisasi fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) meliputi organoleptis, kadar sari larut air, kadar sari larut etanol, kadar air, susut pengeringan, kadar abu total, dan kadar abu tak larut asam.
2. Menguji kandungan senyawa dari fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.).

3. Menentukan kadar tanin dan flavonoid total pada fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.).
4. Menentukan efek pemberian fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai antidiare.
5. Menentukan dosis efektif (ED₅₀) fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai antidiare.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat tentang potensi antidiare fraksi etil asetat daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dalam menghambat pertumbuhan bakteri *E.coli*. Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi rujukan, sumber informasi, *database* farmakologi bahan alam dari daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dan menambah data penelitian dalam pemanfaatan tumbuhan melinjo sebagai antidiare.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdillah, R., Eriadi, A., & Khasanah, Y.N. 2018, Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Greges Otot (*Equisentum debileRoxb*) Pada Mencit Putih Jantan, *Jurnal Farmasi Higea*, **10(1)**.
- Adyanastri, F. 2012, *Etiologi dan Gambaran Klinis Diare Akut Di RSUP Dr Kariadi Semarang*, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.
- Agoes, G. 2007, *Teknologi Bahan Alam*, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Anas, Y., Hidayati, D.N., Kurniasih, A., & DS, L.K. 2016, Aktivitas antidiare ekstrak etanol daun nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dan daun angkana (*Pterocarpus indicus* Wild.) pada mencit jantan galur balb/c. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*. **13(1)**:33-41.
- Anastasia, S.P., & Yustisia, D.A. 2019, Uji Aktivitas Antidiare EkstrakEtanol Kulit Buah Mlinjo (*Gnetum gnemon L.*) Pada Mencit Jantan Galur Swiss, *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, **2(1)**:9.
- Andrews, J.M. 2006, Determination of Minimum Inhibitory Concentration, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **48**:5-16.
- Andriyani, D., Utami, P.I. dan Dhani, B.A. 2010, Penetapan Kadar Tanin Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum L.*) Secara Spektrofotometri Ultraviolet Visivel, *Journal Pharmacy*, **7(2)**.
- Angelina M., Amelia, P., Irsyad, M., Meilawati, L. dan Hanafi, M. 2015, Karakterisasi Ekstrak Etanol Herba Katumpangan Air (*Peperomia pellucida L. Kunth*), *Biopropal Industri*, **6(2)**: 53-61.
- Anisa. 2021, 'Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon Linn.*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Bakteri *Escherichia coli*', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Arivo, D., & Dwiningtyas, A.W. 2017, Uji Sensitivitas Antibiotik Terhadap *Escherichia coli* Penyebab Infeksi Saluran Kemih, *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*, **4(4)**.
- Arum, Y.P., Supartono & Sudarmin. 2012, Isolasi dan Uji Daya Antimikroba Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*), *Jurnal MIPA*, **35(2)**: 165-174.
- Atun, S., Arianingrum, R., & Masatake, N. 2007. Some Phenolic Compounds From Stem Bark of Melinjo (*Gnetum gnemon l.*) and Their Activity Test As Antioxidant and UV-B Protection. *J.S.Chem-ITB-UKM*.1-4.

- Azizah, N.D., Kumolowati, E., Faramayuda, F. 2014, Penetapan Kadar Flavonoid Metode AlCl₃ pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.), *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, **2(2)**:45-49.
- Barwick, V.J. 1997, Strategies for Solvent Selection, *Trends Anal Chem*, 16:293-309.
- Belinda, R. 2021, 'Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Fraksi Etil Asetat Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* Linn.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Propiltiourasil', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Blakley, B.W. 2004, *Intratympanic Gentamicin in The Treatment of Meniere's Disease In Roland PS Rutka JA, eds Ototoxicity 1st*, BC Decker Inc, London, 191-5.
- Cantika, Harpolia. 2016, *Kimia Farmasi*, Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Chang, C., Yang, M. & Wen, H.C.J. 2002, Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Methods, *J. Food Drug Anal*, **5(2)**:46-52.
- Chang, Ju Young. 2008, Decreased Diversity of the Fecal Microbiome in Recurrent Clostridium difficile-Associated Diarrhea, *J Infect Dis*, **197(3)**: 435-438.
- Clause, B.T. 1998, *The Wistar Institute Archives: Rats (Not Mice) and History. Mendel Newsletter 7*, American Philosophical Society Library, Hannover.
- Darmono. 1995, *Logam Dalam Sistem Biologi Makhluk Hidup*, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Dean, J. 2009, *Extraction Techniques In Analytical Science*, John Wiley And Sons LTD, London.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Materia Medika*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008, *Farmakope Herbal Indonesia*, Edisi 1, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Di Carlo, G., Autore, G., Izzo, A.A., Maiolino, P., Mascolo, N., Viola, P., Diurno, M.V., and Capasso, F. 1993, Inhibition of Intestinal Motility and Secretary by Flavonoids in Mice and Rats: Structure Activity Relationships, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **45(12)**:1054-1059.

- Distantina, S., Anggraeni, D.R., & Fitri, L.E. 2008, Pengaruh Konsentrasi dan Jenis Larutan Perendaman terhadap Kecepatan Ekstraksi dan Sifat Gel Agar-agar dari Rumput Laut (*Gracilaria verrucosa*), *Jurnal Rekayasa Proses*, **2(1)**: 11-16.
- Drugbank. 2015, *Gentamicin*, diakses pada tanggal 12 April 2022, <www.drugbank.ca./drugs/DB00798.html>.
- Endrasari., R., Qanytah dan Prayudi, B. 2008, *Pengaruh Pengeringan Terhadap Mutu Simplisia Temulawak di Kecamatan Tembalang Kota Semarang*, Balai Pengkajian Teknologi Pertanian, Semarang, Indonesia.
- Ergina, S.N., & Indarini, D.P. 2014, Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder Pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) Yang Diekstraksi Dengan Pelarut Air Dan Etanol, *Jurnal Akad Kim*, **3(3)**: 165-172.
- Escherich, T. 1885, Die Darmbakterien des Neugeborenen und Sauglings. *Fortschr, Med*, **3**: 515-522; 547-554.
- Fournout, S., Dozois, C.M., Odin, M., Desautels, C., Peres, S., Herault, F., Daigle, F., Segafredo, C., Laffitte, J., Oswald, E., Fairbrother, J.M., and Oswald, I.P. 2000, Lack of a Role of Cytotoxic Necrotizing Factor 1 Toxin from *Escherichia coli* in Bacterial Pathogenicity and Host Cytokine Response in Infected Germfree Piglets, *Infection and Immunity*, **68**: 839-847.
- Goodman, S.L. & Gilman, A. 1996, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edition, McGraw-Hill, USA.
- Guntarti, A., Sholehah, K., Irna, N. Dan Fistianingrum, W. 2015, *Penentuan Parameter Non Spesifik Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostana) Pada Variasi Asal Daerah*, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia.
- Hanani, E. 2015 dan 2017, *Analisis Fitokimia*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, diterjemahkan Padmawinata K., Soediro I., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia
- Harborne, J.B. 1996, *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, Terbitan Kedua, diterjemahkan Padmawinata K., Soediro I., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia
- Harbone, J.B. 2006, *Metode Fitokimia*, Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Haryoto. 1998, *Membuat Emping Melinjo*, Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Hasan, M.M., Hossain, A., Shamim, A., dan Rahman, M.M. 2017, Phytochemical and Pharmacological Evaluation of Ethanolic Extract of *Lepisanthes*

- rubiginosa* L. leaves, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **17(1)**:1–11.
- Hau, J., and Hoosier, Jr.L. 2003, *Handbook of Laboratory Animal Science 2nd ed*, CRC Press, London.
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., and Williansom. 2004, *Fundamental of Pharmacognocoy and Phytotherapy*, Elsevier, Philadelphia.
- Herin, N. 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.
- Hirchhorn, N. 1980, The treatment of acute diarrhoea in children. An historicalphysiological perspective, *American Journal of Clinical Nutrition*, **33**:637–663.
- Hudayani, M. 2008, ‘Efek Antidiare Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) pada Mencit Jantan Galur *Swiss Webster*’, *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia.
- Iannaccone, P.M., Jacob, H.J. 2009, *Rats Disease Models and Mechanisms*, **2**:206-210.
- Ibrahim, T.A., Opawale, B.O., and Oyinloye, J.M.A. 2011, Antibacterial activity of Herbal Extracts Against Multi Drug Resistent Strains of Bacteria from Clinical Original, *Life Sciences Leaflets*, **15**: 490-498.
- Ira, C.D.F.W., 7 Ikhda, C.N. 2015, Efek Farmakologi Infusa Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Sebagai Antihiperqlikemia Pada Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Dextrosamonohidrat 40%, *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan*, **2(1)**:27-31.
- Irvina, N., Bintal, A., and Dessy., Y. 2018, Analisis Senyawa Bioaktif Ekstrak Heksan, Etil Asetat dan Metanol Rumpun Laut (*Eucheuma cottonii*) dari Pantai Pulau Jaga, Karimun Provinsi Kepulauan Riau, *Asian Journal of Environment, History and Heritage*, **2(1)**:105-112.
- Ismarani. 2012, Potential of Tannin Compound Supporting in Friendly Production Environmentally, *Journal Unisma (Islamic University "45") Bekasi*, **3(2)**: 46-55.
- Johnson, Mary. 2012, “*Laborne: Laboratory Mice and Rats*”, <[http://www.laborne.com/method/Laboratory-Mice and Rats](http://www.laborne.com/method/Laboratory-Mice%20and%20Rats)>, Diakses pada 13 Agustus 2021 jam 21.00 WIB.

- Juliantina, F., Citra, D.A., Nirwani, B., Nurmasitoh, T., Bowo, ET., and Gnhjk. 2012, Bacteria Against Bacteria Gram Positive And Gram, *Journal of Medicine and Health Indonesia*, **10**:10.
- Kang, J.S., dan Lee, M.H. 2009, Overview of Therapeutic Drug Monitoring, *The Korean Journal of Internal Medicine*, **24** (1):1-10.
- Kartikasari, D., Nurkhasanah, Suwijoyo, P. 2014, Karakterisasi Simplisia Dan Ekstrak Etanol Daun Bertoni (*Stevia rebaudiana*) Dari Tiga Tempat Tumbuh, *Proceeding Seminar Nasional Perkembangan Terbaru Pemanfaatan Herbal Sebagian Agen Preventif Pada Terapi Kanker*, 149-150.
- Kato, E., Tokunaga, Y., and Sakan, F. 2009, Stilbenoids Isolated From The Seeds of Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) and Their Biological Activity, *J. Agric Food Chem*, **57**:2544-2549.
- Katzung, G. Betram. 2010, *Farmakologi Dasar dan Klinik, Edisi 10*, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.
- Keng, H. 1969, *Orders and Families of Malayan Seed Plants*, University of Malaya Press, Kuala Lumpur, Malaysia.
- Khopkar, S.M. 2008, *Konsep Dasar Kimia Analitik*, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Kining, E. 2015. 'Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Air Daun Melinjo, Daun Singkong dan Daun Papaya terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* secara In Vitro', *Skripsi*, Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Kopic, S. & Geibel, J.P. 2010, Toxin Mediated Diarrhea in the 21st Century: The Pathophysiology of Intestinal Ion Transport in the Course of ETEC, *V. cholerae* and Rotavirus Infection, *Toxin*, **2**:2132-2157.
- Kosek, M., Bern, C., Guerrant, R.L. 2003, The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000, *Bull World Health Organ*, **81**:197-204.
- Kurniawan, I. 2018, 'Formulasi sediaan nanopartikel pembawa ekstrak etanol biji palem putri *Adonidia merrillii* dan isolat bakteri asam laktat sebagai antidiare', *Skripsi*, S.Farm, MIPA, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Kusuma, A.T., Adelah, A., Abidin, Z., & Najib, A. 2018, Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun (*Artocarpus altilis*), *ad-Dawaa'Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1**(1):25-31.
- Lakshminarayana, M., Shivkumar, H., Rimabeni, P., and Bhargava, V.K. 2011, Antidiarrhoeal Activity of Leaf Extract of *Moringa Oleifera* In

Experimentally Induced Diarrhoea In Rats, *International Journal of Phytomedicine*, **3**:68-74

- Lestari, S., Ratmawati, M., dan Syamsuddin, G. 2013, *Pengawetan Telur Dengan Perendaman Ekstrak Daun Melinjo (Gnetum gnemon Linn)*, Fakultas Pertanian Universitas Khairun Ternate, Fakultas Peternakan, Universitas Hasanuddin, Indonesia.
- Librilliana, R.P. 2014, *Hubungan Antara Personal Hygiene dan Sanitasi Makanan Dengan Kandungan E.coli Pada Sambal Yang Disediakan Kantin Universitas Negeri Semarang Tahun 2012*, Universitas Negeri Semarang, Semarang, Indonesia.
- Lintang, P.H. & Murni, Y. 2017, Pengambilan Zat Tanin Dari Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) Melalui Proses Ekstraksi dengan Pelarut Etanol (Variasi Suhu Ekstraksi), *Jurnal Inovasi Proses*, **2(1)**.
- Lutterodt, G.D. 1989, Inhibition of Gastrointestinal Release of Acetylcholine by Quercetin as a Possible Mode of Action of *Psidium guajara* leaf Extracts in the Treatment of Acute Diarrhoea Disease, *Journal Ethnopharmacology*, **23**: 235-247.
- Malole, M.B.M., dan Pramono, C.S. 1989, *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan Laboratorium*, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Mandal, V., Yogesh, M., and Hemalatha. 2007, Microwave Assisted Extraction An Innovative and Promising Extraction Tool for Medicinal Plant Research, *Pharmacognosy*, **1**:7–18.
- Manner, & Elevitch. 2006, “*Gnetum gnemon Species Profile for Pasific Island Agroforestry*”, <www.Traditionaltree.org>, Diakses pada 15 Agustus 2021 jam 19.00.
- Markham, K.R. 1988, *Techniques of Flavonoids Identification*, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Mbagwu, H.O.C., & Adeyemi, O. 2008, Anti-diarrhoeal activity of the aqueous extract of *Mezoneuron benthamianum* Baill (*Caesalpinaceae*), *Journal of Ethnopharmacology*, **116**:16–20.
- Miroslav, V. 1971, *Detection and Identification of Organic Compound*, Planum Publishing Corporation and SNTC Publishers of Technical Literatur, New York.
- Monem, M.A., Mohamed, EA., Awad, E.T., Ramadan, A.H.M., and Mahmoud, H.A. 2014, Multiplex PCR as emerging technique for diagnosis of

- enterotoxigenic *E. coli* isolates from pediatric watery diarrhea, *Journal of American Science*, **10(10)**.
- Morgan, M. 2009, Ethanol in Herbal Medicine, *Medi Herb*, **129**:1-4.
- Mukhriani. 2014, *Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif*, Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar, Makassar, Indonesia.
- Musdar, T.A. 2012, 'Uji Aktivitas Anti Diare Ekstrak Etanol Daun Salam (*Polyanthi folium*) pada mencit (*Mus Musculus*) yang di Induksi Oleum Ricini', *Skripsi*, UIN Alauddin, Makasar, Indonesia.
- Musfirah, Y., Tiga, B.Y., & Susiani, E.F. 2019, Uji Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia*, L) Pada Tikus Wistar yang Diinduksi Bakteri *Escherichia coli*, In Proceeding of Sari Mulia University Pharmacy National Seminars, **1(1)**: 96-106.
- Mustarichie, R., dkk. 2011, *Metode Penelitian Tanaman Obat*, Widya Padjadjaran, Bandung, Indonesia.
- Mutschler, E. 1999, *Dinamika Obat*, diterjemahkan oleh Mathilda B.W. dan Anna S.R., Edisi V, 542-543, ITB, Bandung cit. Anas, Y., Hidayati, D. N., Kurniasih, A., & DS, L. K. 2016, Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dan Daun Angsana (*Pterocarpus indicus* Wild.) Pada Mencit Jantan Galur balb/c. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*. **13(1)**, 33-41.
- Myers, P., & Armitage, D. 2004, *Rattus norvegicus*, *Journal of Animal Diversity*.
- Nazek, Al-Gallas. 2007, Etiology of Acute Diarrhea in Children and Adults in Tunis, Tunisia, with Emphasis on Diarrheagenic *Escherichia coli*: Prevalence, Phenotyping, and Molecular Epidemiology, *Am J Trop MedHyg*, **77(3)**: 571-582.
- Ngajow, M., Abidjulu, J. dan Kamu, V.S. 2013, Pengaruh Antibakteri Ekstrak Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* secara In Vitro, *Jurnal MIPA Unsrat Online*, **2(2)**:128-132
- Noor, M.A., dan Apriasari, M.L. 2014, Efektivitas Antibakteri Ekstrak Methanol Batang Pisang Mauli (*Musa acumuminata*) dan Povidone Iodine 10% Terhadap *Streptococcus mutans*, *Jurnal PDGI*, **63(30)**:78-8.
- Noviarny, H. 2019, 'Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Aloksan Dan Histopatologi Pankreas', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.

- Novitasari, A.E. dan Putri, D.Z. 2016, Isolasi Dan Identifikasi Saponin Pada Ekstrak Daun Mahkota Dewa Dengan Ekstraksi Maserasi, *Jurnal Sains*, **6(12)**: 10-14.
- Nur. 2018, Efektivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon Linn.*) Terhadap Bakteri *Escherichia coli*, *Journal Cis-Trans (JC-T)*, **2(1)**.
- Oben, J.E., Assi, S.E., Agbor, G.A., and Musoro, D.F. 2006, Effect of *Eremomastax speciosa* on Experimental Diarrhea, *Afr. J. Trad. CAM*, **3(1)**: 95-100.
- Odugbemi, T. 2008, *A Textbook of Medicinal Plants From Nigeria*, University of Lagos Press, Lagos, Nigeria.
- Otshudi, L. A., Vercruyse, A. and Foriers, A. 2000, Contribution to the ethnobotanical, phytochemical and pharmacological studies of traditionally used medicinal plant in the treatment of dysentery and diarrhoea in lomela area, *Journal of Ethnopharmacol*, **71(3)**: 411-23.
- Parashar, U.D., Hummelman, E.G., Breese, J.S., Miller, M.A., and Glass, R.I. 2003, Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children, *Emergency Infectious Disease*, **9**:565-72.
- Parasuraman, S., Zhen, K.M., and Raveendran, R. 2015, Retro-orbital Blood Sample Collection in Rats-a Video Article, *PTB Reports*, **1(2)**:37-40.
- Pelczar, M.J. dan Chan, E.C.S. 1986, *Dasar-Dasar Mikrobiologi Jilid 1*, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Peterson, J., Dwyer, J., Bhagwat, S., Haytowitz, D., Holden, J., Eldridge, A.L., Aladesanmi, J. 2005, Major Flavonoid in Dry Tea, *J. Food Compos Anal*, **18(6)**:487-501.
- Pourbakhsh, S.A., Boulianne, M., Martineau-Doizé, B., Dozois, C.M., Desautels, C., and Fairbrother, J.M. 1997, Dynamics of *Escherichia coli* infection in experimentally inoculated chickens, *Avian Diseases*, **41**:221-233.
- Priyambodo, S. 2003, *Pengendalian Hama Tikus Terpadu Edisi ke-3*, Penebar Swadaya, Jakarta, Indonesia.
- Purwaningsih, S., Santoso, J., Handharyani, E., Setiawati, N.P., & Deskawati, E. 2020, Artificial Rice From *Gracilaria* sp as Functional Food to Prevent Diabetes, *IOP Conf Series Earth and Environmental Science*, **414**.
- Purwanto, S. 2015, Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Aktif Ekstrak Daun Senggani (*Melastoma malabathricum L.*) Terhadap *Escherichia coli*, *Jurnal Keperawatan Sriwijaya*, **2**.

- Refdanita, R., Maksum, A., Nurgani dan P. Endang. 2004, Pola Kepekaan Kuman Terhadap Antibiotik di Ruang Rawat Intensif Rumah Sakit Fatmawati Jakarta, *Makara Kesehatan*, **8(2)**: 41-48.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Rugayah. 1989, Suku Tumbuhan dalam Kuliah: Seberapa Banyak atau Sedikit Berapa, *Sisipan Floribunda*, **1**: 4-7.
- Rusdi. 1990, *Tetumbuhan Sebagai Sumber Bahan Obat*, Pusat Penelitian Universitas Andalas, Padang, Indonesia.
- Sari, R.M. 2011, *Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Binahong (Anredera cordifolia (Ten.) Steenis) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Escherichia coli Secara In Vitro*, Fakultas Kedokteran Universitas Jember, Indonesia.
- Salamah, N., Rozak, M., Abror, M.A. 2017, Pengaruh Metode Penyarian Terhadap Kadar Alkaloid Total Daun Sembirit (*Tabernaemontana sphaerocarpa* BL.) Dengan Metode Spektrofotometri Visibel, *Pharmaciana*, **7(1)**: 113-122.
- Samirana, P.O., Swastini, D.A., Kusuma, P.W., dan Setiawan, V.A. 2020, Profil Bioautografi dan Uji Penangkap Radikal 2,2-Difenil-1-Pikrihidrazil oleh Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera scandens* (L.) Moq.) dan Fraksi-Fraksinya, *Jurnal Kimia (Journal of Chemistry)*, **14(1)**.
- Sangi, M., Runtuwene, M.R.J., Simbala, H.E.I. & Makang, V.M.A. 2008, Analisis Fitokimia Tumbuhan Obat di Kabupaten Minahasa Utara, *Chemistry Progress*, **1**:47-53.
- Sarker, S.D., Latif, Z., & Gray, A.I. 2006, *Natural product isolation*, In: Sarker SD, Latif Z, & Gray AI, editors, *Natural Products Isolation 2nd ed*, Humana Press Inc, Totowa (New Jersey).
- Setyaningsih, D. 2006, *Aplikasi Proses Pengeringan Vanili Termodifikasi untuk Menghasilkan Ekstrak Vanili Berkadar Vanilin Tinggi dan Pengembangan Produk Berbasis Vanili*, Laporan Penelitian, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Septiadi, T., Pringgenies, D., & Radjasa, O.K. 2013, Phytochemical Test and Anti-Hell Activity Extract of Sea Cucumber (*Holothuria atra*) From Bandengan Beach Jepara Against *Candida albicans* Fungus, *Journal of Marine Research*, **2(2)**.
- Shahid, A., Saddiqe, Z., and Jabeen, K. 2016, Antifungal and Antioxidant Activity of Stem Bark Extracts of *Ficus religiosa* L., *Pure Appl. Biol.*, **5(4)**: 1304-1315.

- Sharma, D.K., Gupta, V.K., Kumar, S., Joshi, V., Mandal, R.S.K., Prakashetal. 2015, Evaluation of Antidiarrheal Activity Of Ethanolic Extract of Holarrhena Antidysenteric A Seeds In Rats, *Journal of Veterinary World*, **8(12)**: 1392-1395.
- Siswandono, Soekardjo B. 2008, *Hubungan Struktur–Aktifitas Obat Antibiotika. Kimia Medisinal Edisi 2*, Erlangga, Surabaya, Indonesia.
- Snyder, J.D., & Merson, M.H. 1982, The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of acute surveillance data, *Bulletin of World Health Organization*, **60**:604–613.
- Soegiharjo, C. J. 2013, *Farmakognosi*, Citra Aji Parama, Yogyakarta, Indonesia.
- Suckow, M.A., Steven, H.W., and Craig, L.F. 2006, *The Laboratory Rat 2nd Edition*, Academic Pr. California, USA.
- Suherman, L.P., Hermanto, F., & Pramukti, M.L. 2009, Efek Antidiare Ekstrak Etanol Daun Mindi (*Melia azedarach Linn*) Pada Mencit Swiss Webster Jantan, *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, **1(1)**: 38- 44.
- Sukmawati, I.K., Sukandar E.Y., dan Kurniati N. 2017, Aktivitas Antidiare Ekstrak Etanol Daun Suji (*Dracaena Angustifolia Roxb*), *Pharmacy*, **14(2)**: 180.
- Suleiman, M.M., Dzenda, T., Sani, C.A. 2008, Antidiarrhoeal activity of the methanol stem-bark extract of *Annona senegalensis Pers. (Annonaceae)*, *Journal of Ethnopharmacology*, **116**:125–130.
- Suraatmaja, S. 2007, *Kapita Selekta Gastroenterologi*, Sagung Seto, Jakarta, Indonesia.
- Tan, H, T, dan Rahardja, K. 2002, *Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan, dan Efek Sampingnya, Edisi V*, PT Elex Media Komputindo, Kelompok Gramedia, Jakarta, Indonesia.
- Tanto, C., dan Liwang, F. 2014, *Kapita Selekta Kedokteran Edisi ke 4*, Media Aesculapius, Jakarta, Indonesia.
- Taroreh, T.N.C., Rumampuk, J., and Siagian, K.V. 2016, Melatho Leaf Extracts (*Gnetum gnemon L.*) Strength Against Growth of *Streptococcus mutans* Bacteria, *Pharmacon*, **5(3)**:160226.
- Tjay & Rahardja. 2002, *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek Sampingnya*, Edisi V, PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gedia, Jakarta, Indonesia.
- Widjaja. 2000, *Mengatasi Diare dan Keracunan pada Balita*, Kawan Pustaka, Jakarta, Indonesia.

- Winanta, A., Hanik, L.S., and Febriansyah, R. 2021, Antioxidant Activity and Cytotoxic Potential of Parijoto (*Medinilla speciosa* (Reinw ex BL)) Fruit Fractions on HeLa Cell Line, *J. Cancer Chemoprevent.*, **12(2)**:74-82.
- Wistar Institute. 2014, "Our *History*. Philadelphia: *The Wistar Institute*", <<http://www.wistar.org>>, Diakses 21 Agustus 2021.
- Yang, X., & Wang, H. 2014, *Pathogenic E. coli*, Lacombe Research Centre, Lacombe, Canada.
- Yulianti, Barizi dan Hayati. 2010, *Isolasi dan Identifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Air Daun Paitan (Thitonia diversifolia) Sebagai Bahan Insektisida Botani Untuk Pengendalian Hama Tungau Erhiophydae*, Thesis Journal Chemistry Department of Science and Technology, UIN Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia.
- Yuriska A. 2009, *Efek Aloksan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar*, Fakultas Kedokteran UNDIP, Semarang, Indonesia.
- Zhu, C., Harel, J., Jacques, M., Desautels, C., Donnenberg, M.S., Beaudry, M., and Fairbrother, J.M. 1994, Virulence properties and attaching/effacing activity of *E. coli* O45 associated from swine post weaning diarrhea, *Infection and Immunity*, **62**:4153-4159.