PERBANDINGAN TOTAL FENOLIK DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK DAUN RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) MENGGUNAKAN METODE SOKLETASI DAN SONIKASI

(Skripsi)

Oleh:
DENIA TAMARA VINCA
1918031013

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023

PERBANDINGAN TOTAL FENOLIK DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK DAUN RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum L.*) MENGGUNAKAN METODE SOKLETASI DAN SONIKASI

Oleh:
Denia Tamara Vinca

Skripsi
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA FARMASI

Pada

Program Studi Farmasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023

Judul Skripsi	:	**PERBANDINGAN TOTAL FENOLIK DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK DAUN RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) MENGGUNAKAN METODE SOKLETASI DAN SONIKASI**
Nama Mahasiswa	:	*Denia Tamara Vinca*
No.Pokok Mahasiswa	:	1918031013
Program Studi	:	Farmasi
Fakultas	:	Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I	Pembimbing II
apt. Muhammad Iqbal, M.Sc	**apt. Ramadhan Triyandi, M.Si**
NIP. 198612052022031004	NIP. 198705202020121015

2. Plt. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. Eng. Suripto Dwi Yuwono, M.T
NIP. 197407052000031001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

   Ketua : **apt. Muhammad Iqbal, M.Sc**

   Sekretaris : **apt. Ramadhan Triyandi, M.Si**

   Penguji
   Bukan pembimbing : **dr. Rasmi Zakiah O., M.Farm**

2. Plt. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. Eng. Suripto Dwi Yuwono, M.T
NIP. 197407052000031001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **18 April 2023**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **"PERBANDINGAN TOTAL FENOLIK DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK DAUN RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) MENGGUNAKAN METODE SOKLETASI DAN SONIKASI"** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 18 April 2023

Pembuat Pernyataan

Denia Tamara Vinca

NPM. 1918031013

RIWAYAT HIDUP

Denia Tamara Vinca lahir di Hajimena, 22 Juli 2000. Penulis lahir dari pasangan Bapak Daud dan Ibu Uminah dan merupakan anak ketiga dari tiga bersaudara, yaitu Agus Setiawan dan Indra Ade Setiawan. Penulis memulai pendidikan formalnya di TK Muhammadiyah pada tahun 2005. Lalu, pada tahun 2006 penulis melanjutkan sekolah dasar di SD Negeri 2 Rajabasa. Kemudian penulis melanjutkan pendidikan menengah pertama pada tahun 2012 di SMP Negeri 22 Bandar Lampung. Pada tahun 2015 penulis melanjutkan pendidikan menengah atas di SMA Negeri 5 Bandar Lampung. Pada tahun 2019, penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Selama menjadi mahasiswa, penulis menjalani perkuliahan dengan aktif dan ikut serta dalam beberapa organisasi kemahasiswaan. Penulis diberi kesempatan untuk bergabung dalam organisasi Himpunan Mahasiswa Farmasi (Himafarsi) Universitas Lampung sebagai Staff Departemen Pengembangan Sumber Daya Manusia (PSDM) selama dua tahun. Penulis juga mendapat kesempatan untuk bergabung dalam organisasi Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina sebagai anggota Divisi Dana dan Usaha.

Penulis mengucapkan rasa syukur yang sebesar-besarnya atas terselesaikannya skripsi yang berjudul “Perbandingan Total Fenolik dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Menggunakan Metode Sokletasi dan Sonikasi”.

﴿Bismillahirrahmanirrahim﴾

"Cukuplah Allah (menjadi penolong) bagi kami dan Dia sebaik-baik pelindung"
QS. Ali Imran : 173

Sebuah persembahan sederhana untuk

Ayah, Mama, dan Kakak tersayang

SANWACANA

Alhamdulillahirobbil'alaamiin…

Puji syukur penulis haturkan kepada Allah SWT karena atas berkat, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul "**Perbandingan Total Fenolik dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Menggunakan Metode Sokletasi dan Sonikasi**". Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak bimbingan, masukan, saran, kritik, dukungan dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati dari lubuk hati yang paling dalam, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT, Yang Maha Membolak-balikkan hati, Yang Maha Mengetahui, Yang Maha Adil, Yang Maha Pengasih dan Penyayang;
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M selaku Rektor Universitas Lampung;
3. Dr. Eng. Suripto Dwi Yuwono, S.Si., M.T selaku Plt Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Oktafany, S.Ked., M.Pd.Ked selaku Kepala Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. apt. Muhammad Iqbal, S.Farm., M.Sc selaku pembimbing I yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan arahan, motivasi, masukan, kritik, dan saran membangun kepada penulis selama penyusunan skripsi ini;
6. apt. Ramadhan Triyandi, S.Farm., M.Si selaku pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan, arahan, motivasi, masukan, kritik, dan saran membangun kepada penulis selama penyusunan skripsi ini;

7. dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, S.Ked., M.Farm selaku penguji skripsi yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan kritik, saran dan masukan mengenai skripsi ini;
8. Dosen Pembimbing Akademik semester satu sampai tujuh, apt. Ramadhan Triyandi, S.Farm., M.Si yang telah memberikan arahan dan bimbingan selama proses studi di Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
9. Dosen Pembimbing Akademik semester delapan, apt. Nurmasuri, S.Farm., M.Si yang telah memberikan arahan dan bimbingan selama proses studi di Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
10. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas bimbingan dan ilmu yang telah disampaikan selama proses perkuliahan;
11. Seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu dalam proses penyiapan penyusunan skripsi ini;
12. Seluruh staf Laboratorium Kimia Farmasi Analisis Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu selama proses penelitian;
13. Ayah, mama, dan kakak yang telah memberikan kasih sayang dan doa yang senantiasa mengiringi langkah penulis. Terima kasih juga atas dukungan, semangat, motivasi, nasihat, waktu, dan tenaga sehingga penulis ada di titik ini;
14. Pemilik NPM 1918031018 yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi ini. Terima kasih telah berkontribusi banyak dalam penulisan skripsi ini, meluangkan baik tenaga, pikiran, materi, maupun moril kepada penulis dan senantiasa sabar menghadapi penulis. Semoga senantiasa dalam lindungan Allah SWT dan kelak di masa depan dapat menjadi orang yang sukses;
15. Sahabat-sahabat sejawat Vadi, Rilla, Neysha, dan Zayatri yang telah memberikan motivasi, dukungan, dan bantuan kepada penulis dan telah menjadi sahabat terbaik selama perkuliahan. Semoga kita semua selalu dalam lindungan Allah SWT dan kelak di masa depan dapat menjadi orang-orang sukses;
16. Teman-teman angkatan 2019 yang telah memberikan semangat penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Semoga kita semua selalu dalam lindungan Allah SWT dan kelak di masa depan dapat menjadi orang-orang sukses;

17. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung dalam menyelesaikan studi di Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini memiliki banyak kekurangan. Penulis berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi masyarakat dan menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca.

Bandar Lampung, 18 April 2023

Penulis

Denia Tamara Vinca

ABSTRACT

COMPARISON OF TOTAL PHENOLIC AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF RAMBUTAN LEAF EXTRACT (*Nephelium lappaceum* L.) USING SOXLETATION AND SONICATION METHODS

By

DENIA TAMARA VINCA

Background: Diarrhea is a disease mostly caused by infection with *Escherichia coli* bacteria. Diarrhea has become a world health problem whose antibiotic resistance continues to increase, so it requires the development of natural treatments. Rambutan leaves (*Nephelium lappaceum* L.) are a plant species that has antibacterial properties. Previous studies were limited to conventional extraction methods and no research has compared conventional and modern extraction methods. This study aims to determine the ratio of total phenolic content and antibacterial activity of rambutan leaf extract (*Nephelium lappaceum* L.) using soxhletation and sonication methods.
Method: This research is a laboratory-scale experimental research. Extraction of rambutan leaves was carried out by soxhletation and sonication methods. Furthermore, the total phenolic measurement was carried out using the *Folin-Ciocalteu* method and the antibacterial activity test using the disc diffusion method.
Results: The results of this study indicated that the soxhletation and sonication method of rambutan leaf extract had total phenolic content of 141.9605 mg GAE/gr and 119.2223 mg GAE/gr and produced an inhibition zone diameter of 0 mm.
Conclusion: There is a difference in total phenolic content between the soxhletation and sonication methods of rambutan leaf extract and no antibacterial activity of rambutan leaf extract either by soxhletation or sonication method.

Keywords: Antibacterial, rambutan leaves, soxhletation, sonication, total phenolic

ABSTRAK

PERBANDINGAN TOTAL FENOLIK DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK DAUN RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) MENGGUNAKAN METODE SOKLETASI DAN SONIKASI

Oleh

DENIA TAMARA VINCA

Latar Belakang: Diare merupakan penyakit yang sebagian besar disebabkan oleh infeksi bakteri *Escherichia coli*. Diare telah menjadi masalah kesehatan dunia yang resistensi antibiotiknya terus meningkat, sehingga memerlukan pengembangan pengobatan alami. Daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) merupakan salah satu jenis tanaman yang memiliki sifat antibakteri. Penelitian sebelumnya terbatas pada metode ekstraksi konvensional dan belum ada penelitian yang membandingkan metode ekstraksi konvensional dan modern. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan kadar total fenolik dan aktivitas antibakteri dari ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan sonikasi.
Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental skala laboratorium. Ekstraksi daun rambutan dilakukan dengan metode sokletasi dan sonikasi. Selanjutnya, dilakukan pengukuran total fenolik dengan metode *Folin-Ciocalteu* dan uji aktivitas antibakteri dengan metode difusi cakram.
Hasil: Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun rambutan metode sokletasi dan sonikasi memiliki kadar total fenolik sebesar 141,9605 mg GAE/gr dan 119,2223 mg GAE/gr serta menghasilkan diameter zona hambat sebesar 0 mm.
Simpulan: Terdapat perbedaan kadar total fenolik antara ekstrak daun rambutan metode sokletasi dan sonikasi dan belum terdapat aktivitas antibakteri ekstrak daun rambutan baik dengan metode sokletasi maupun sonikasi.

Kata kunci: Antibakteri, daun rambutan, sokletasi, sonikasi, total fenolik

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI ..... **i**
DAFTAR TABEL ..... **iv**
DAFTAR GAMBAR ..... **v**
BAB I PENDAHULUAN **1**
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 3
1.3 Tujuan Penelitian 3
1.3.1 Tujuan Umum 3
1.3.2 Tujuan Khusus 3
1.4 Manfaat Penelitian 4
1.4.1 Bagi Peneliti 4
1.4.2 Bagi Peneliti Lain 4
1.4.3 Bagi Institut Terkait 4
1.4.4 Bagi Masyarakat 4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA **5**
2.1 Diare 5
2.1.1 Definisi 5
2.1.2 Etiologi 6
2.1.3 Patogenesis 8
2.1.4 Penatalaksanaan 10
2.2 *Escherichia coli* 15
2.2.1 Definisi 15
2.2.2 Taksonomi 16
2.2.3 Morfologi 16
2.2.4 Patogenesis 17
2.2.5 Tatalaksana 20
2.3 Tanaman Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 21
2.3.1 Taksonomi 21
2.3.2 Morfologi 22
2.3.3 Fitokimia 23
2.3.4 Aktivitas Biologis 27
2.4 Senyawa Fenolik 33
2.4.1 Definisi 33

2.4.2 Struktur dan Klasifikasi 34
2.4.3 Biosintesis 37
2.5 Ekstraksi 38
2.5.1 Definisi 38
2.5.2 Metode 39
2.6 Kerangka Teori 42
2.7 Kerangka Konsep 42
2.8 Hipotesis 43
BAB III METODE PENELITIAN 44
3.1 Desain Penelitian 44
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian 44
3.2.1 Tempat Penelitian 44
3.2.2 Waktu Penelitian 45
3.3 Identifikasi Variabel Penelitian 45
3.3.1 Variabel Bebas 45
3.3.2 Variabel Terikat 45
3.4 Definisi Operasional 45
3.5 Alat dan Bahan Penelitian 46
3.5.1 Alat Penelitian 46
3.5.2 Bahan Penelitian 46
3.6 Prosedur Penelitian 46
3.6.1 Determinasi Tanaman 46
3.6.2 Preparasi Sampel 47
3.6.3 Pembuatan Ekstrak 47
3.6.4 Uji Fitokimia 48
3.6.5 Pengukuran Total Fenolik 50
3.6.6 Uji Aktivitas Antibakteri 52
3.7 Alur Penelitian 55
3.8 Pengolahan dan Analisis Data 56
3.8.1 Pengolahan Data 56
3.8.2 Analisis Data 56
3.8.2.1 Analisis Univariat 56
3.8.2.2 Analisis Bivariat 56
3.9 Etika Penelitian 57
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 58
4.1 Hasil Penelitian 58
4.1.1 Persentase Rendemen Ekstrak 58
4.1.1.1 Ekstraksi Sampel 58
4.1.1.2 Rendemen Ekstrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 59
4.1.2 Uji Fitokimia 59

4.1.3 Kadar Total Fenolik 61
4.1.3.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Galat 62
4.1.3.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Asam Galat 62
4.1.3.3 Hasil Penetapan Kadar Total Fenolik Sampel 63
4.1.3.4 Analisis Univariat Hasil Penetapan Kadar Total Fenolik Ekstrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 64
4.1.3.5 Uji Normalitas Kadar Total Fenolik Ekstrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)..... 64
4.1.3.6 Uji *Mann-Whitney* Kadar Total Fenolik Ekstrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 65
4.1.4 Uji Aktivitas Antibakteri 65
4.2 Pembahasan..... 67
4.2.1 Persentase Rendemen Ekstrak 67
4.2.2 Uji Fitokimia..... 72
4.2.3 Uji Total Fenolik..... 80
4.2.4 Uji Aktivitas Antibakteri 83
BAB V SIMPULAN DAN SARAN..... 91
5.1 Simpulan..... 91
5.2 Saran..... 91
DAFTAR PUSTAKA..... 93
LAMPIRAN..... 110

DAFTAR TABEL

Tabel **Halaman**

Tabel 1. Pemberian Antibiotik pada Diare Infeksi Akut..... 13
Tabel 2. Senyawa Bioaktif dari Kulit Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 24
Tabel 3. Senyawa Kimia dari Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)..... 25
Tabel 4. Senyawa Kimia dari Daging Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 26
Tabel 5. Daftar Tes Antioksidan yang Dilakukan pada Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 29
Tabel 6. Daftar Tes Antimikroba yang dilakukan pada Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 31
Tabel 7. Kategori Senyawa Fenolik pada Tumbuhan 35
Tabel 8. Klasifikasi Senyawa Fenolik..... 35
Tabel 9. Definisi Operasional 45
Tabel 10. Nilai Rendemen Ekstrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 59
Tabel 11. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 60
Tabel 12. Hasil Penetapan Kadar Total Fenolik Ekuivalen Asam Galat (GAE) Ekstrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 63
Tabel 13. Hasil Analisis Univariat Kadar Total Fenolik Ekstrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)..... 64
Tabel 14. Hasil Uji Normalitas Kadar Total Fenolik Ektrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)..... 65
Tabel 15. Hasil Uji *Mann-Whitney* Kadar Total Fenolik Ektrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)..... 65
Tabel 16. Hasil Ukur Diameter Zona Hambat Ektrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *E. coli*..... 66
Tabel 17. Kategori Daya Antibakteri 84

DAFTAR GAMBAR

Gambar **Halaman**

Gambar 1. Bakteri *E. coli* pada Pewarnaan Gram dengan Perbesaran 100x 16
Gambar 2. Helaian Daun dan Bunga Rambutan 21
Gambar 3. Buah Rambutan Merah dan Buah Rambutan Kuning 22
Gambar 4. Struktur Bioaktif Kulit Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) 23
Gambar 5. Struktur Senyawa Fenolik 37
Gambar 6. Skema Biosintesis Senyawa Fenolik pada Tumbuhan 38
Gambar 7. Bagan Alir Perakitan Ekstraktor Soxhlet 40
Gambar 8. *Ultrasonic Probe* 41
Gambar 9. *Ultrasonic Water Bath* 41
Gambar 10. Kerangka Teori 42
Gambar 11. Kerangka Konsep 42
Gambar 12. Diagram Alur Penelitian 55
Gambar 13. Panjang Gelombang Maksimum Asam Galat 62
Gambar 14. Kurva Baku Standar Asam Galat 63
Gambar 15. Hasil Uji Diameter Zona Hambat Ekstrak Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Metode (A) Sokletasi dan (B) Sonikasi Terhadap Pertumbuhan Bakteri *E. coli.* 66
Gambar 16. Reaksi Uji Saponin 73
Gambar 17. Reaksi Uji Alkaloid Menggunakan Pereaksi Mayer 74
Gambar 18. Reaksi Uji Alkaloid Menggunakan Pereaksi Wagner 75
Gambar 19. Reaksi Uji Flavonoid dengan Metode Uji *Zinc-Hydrocloride Reduction* 76
Gambar 20. Reaksi Uji Fenolik dengan Metode Uji Besi Klorida 77
Gambar 21. Reaksi Uji Tanin 78
Gambar 22. Reaksi Uji Terpenoid/Steroid 79
Gambar 23. Reaksi antara Senyawa Fenol dengan Reagen Folin-Ciocalteu 81

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diare adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri di dalam tubuh dan bermanifestasi sebagai buang air besar yang encer sebanyak tiga kali atau lebih per hari. *Escherichia coli* adalah bakteri paling umum yang bertanggung jawab terhadap diare (Apriliana & Hawarima, 2016). Menurut *World Health Organization* (WHO) (2017), penyebab kematian terbanyak kedua pada balita adalah diare. Secara umum, sekitar 1,7 miliar kasus diare pada anak terjadi setiap tahun. WHO memperkirakan setiap tahun ada 2 miliar kasus diare pada orang dewasa di seluruh dunia. Menurut temuan salah satu analisis data kematian nasional, diare bertanggung jawab atas lebih dari 28.000 kematian, di mana 51% terjadi pada orang di atas usia 65 tahun (Amin, 2015). Sementara itu, pada tahun 2018, prevalensi diare di Indonesia sebesar 8% pada semua umur, 12,3% pada balita, dan 10,6% pada bayi baru lahir. Berdasarkan *Sample Registration System* tahun 2018, 7% kematian bayi baru lahir dan 6% kematian bayi usia 28 hari disebabkan oleh diare (Kemenkes RI, 2022).

Pengobatan terhadap diare adalah dengan menggunakan antibiotik seperti tetrasiklin, siprofloksasin, norfloksasin, fleroksasin, cinoxacin, eritromisin, metronidazol, ampisilin, amoksisilin, doksisiklin, vankomisin, dan paromomisin. Namun, penggunaan antibiotik dapat menyebabkan pengurangan jumlah mikroorganisme menguntungkan yang terdapat pada mukosa usus, imunosupresi, dan reaksi alergi (Rawat *et al*., 2017). Selain itu, kasus diare yang diobati dengan antibiotik tidak rasional berpotensi mendorong resistensi bakteri terhadap antibiotik yang digunakan (Gahamanyi *et al*., 2021).

Meningkatnya resistensi terhadap agen terapeutik telah merevitalisasi minat para ilmuwan dalam penemuan obat berbasis bahan alam. Saat ini, banyak obat-obatan yang berasal dari tumbuhan (Rawat *et al*., 2017). Terdapat banyak tanaman obat dengan sifat antibakteri yang dapat mengobati masalah diare dengan lebih sedikit atau tanpa efek samping dibandingkan dengan obat konvensional. Aktivitas antibakteri dari bahan alam ini dikarenakan adanya metabolit sekunder yang aktif secara biologis seperti flavonoid, alkaloid, steroid, saponin dan terpenoid (Mahmood *et al*., 2019).

Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) merupakan salah satu jenis tumbuhan yang mengandung metabolit sekunder. Banyak penelitian telah dilakukan untuk memastikan kandungan senyawa dan efek farmakologi dari rambutan (*Nephelium lappaceum* L.). Kajian farmakologi yang dilakukan oleh Evaristus *et al*. (2018); Hernández *et al*. (2017); Ma *et al*. (2017); Sun *et al*. (2012); Thitilertdecha *et al*. (2010); dan Yuvakkumar *et al*. (2014) menunjukkan bahwa kulit buah rambutan mengandung senyawa fenolik. Senyawa fenolik merupakan sekelompok besar zat kimia, diproduksi oleh metabolisme sekunder tanaman dan dianggap sebagai senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas antimikroba, antidiabetik, antikanker, dan antiparasit (Mendez-Flores *et al*., 2018). Beberapa aktivitas biologis lainnya seperti antioksidan, antiproliferatif, anti-inflamasi, antivirus, dan antibakteri juga terdapat dalam biji rambutan (Hernández-Hernández *et al*., 2019). Selain itu, penelitian lain mengungkap kemampuan radikal bebas yang signifikan, potensi antidiabetes, dan antibakteri yang ada pada daun rambutan. Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak daun rambutan menunjukkan MIC dan MBC masing-masing sebesar 62,5 μg/ml dan 125 μg/ml terhadap *Escherichia coli* (Chigurupati *et al*., 2019).

Mengacu pada studi literatur, penelitian tentang daun rambutan secara spesifik hanya sebatas menggunakan metode ekstraksi konvensional dan belum ada penelitian mengenai perbandingan total fenolik dan aktivitas antibakteri ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan

metode ekstraksi konvensional dan modern. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui perbandingan total fenolik dan aktivitas antibakteri ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan sonikasi. Penelitian ini diharapkan mampu mendapatkan kadar total fenolik dan aktivitas antibakteri yang terbaik di antara metode sokletasi dan sonikasi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah penelitian ini adalah: Bagaimanakah perbandingan kadar total fenolik dan aktivitas antibakteri dari ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan sonikasi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui perbandingan kadar total fenolik dan aktivitas antibakteri dari ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan sonikasi.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

a. Mengetahui persentase rendemen ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan metode sonikasi.
b. Mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan metode sonikasi.
c. Mengetahui kadar total fenolik ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan metode sonikasi.

d. Mengetahui aktivitas antibakteri ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan metode sonikasi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan, informasi, dan minat peneliti di bidang farmasi bahan alam serta pembelajaran tentang penulisan karya ilmiah.

1.4.2 Bagi Peneliti Lain

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi panduan untuk penelitian selanjutnya dan dapat menjadi dasar pengembangan pengobatan alami berbasis daun rambutan sebagai alternatif obat antibakteri.

1.4.3 Bagi Institut Terkait

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan rujukan bacaan untuk penelitian lebih lanjut di Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

1.4.4 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang pemanfaatan daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) sebagai pengobatan alami agen antibakteri yang mudah, murah, dan terjangkau bagi masyarakat.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diare

2.1.1 Definisi

Diare adalah suatu kondisi sistemik yang ditandai dengan peningkatan frekuensi dan penurunan konsistensi buang air besar dibandingkan dengan pola buang air besar normal seseorang (Wells *et al*., 2015). Kandungan air dalam feses pada bayi dan anak kecil biasanya sekitar 10 ml/kg/hari, sedangkan pada remaja dan dewasa mencapai 200 g/hari. Penyakit diare ditandai dengan peningkatan kadar air dalam feses dikarenakan terjadinya gangguan dalam proses fisiologis usus kecil dan besar yang bertanggung jawab dalam penyerapan berbagai ion, air, dan substrat lain (Nemeth & Nicholas, 2021). Diare dapat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu diare akut yang berlangsung kurang dari 14 hari, diare persisten yang berlangsung lebih dari 14 hari, dan diare kronis yang berlangsung lebih dari 30 hari (Wells *et al*., 2015).

Dalam buku *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease* (2021), diare didefinisikan sebagai gejala akibat berbagai kondisi patologis atau nonpatologis dengan etiologi yang berbeda berdasarkan usia pasien, penyakit penyerta, pajanan, dan lain-lain. Anak-anak biasanya dirujuk ke ahli gastroenterologi pediatrik ketika mengalami diare yang disertai darah atau lendir, atau ditemukan gejala tambahan seperti demam, kegagalan pertumbuhan, penurunan berat badan mendadak, atau radang sendi.

2.1.2 Etiologi

Penyebab umum diare akut adalah infeksi virus, bakteri, dan protozoa. Bakteri penyebab diare antara lain *Escherichia coli*, *Salmonella species*, *Shigella species*, *Vibrio cholerae*, dan *Clostridium difficile*. *Vibrio cholerae* merupakan salah satu bakteri penyebab diare. Bakteri ini menghasilkan toksin yang dapat menghambat kemampuan mukosa lambung untuk mengabsorpsi NaCl dan air, dan pada waktu bersamaan dapat merangsang aktivitas sekret pada mukosa. Bakteri atau virus tersebut masuk ke dinding usus sehingga menyebabkan inflamasi melalui peningkatan cairan sekresi ke dalam lumen dan pada akhirnya akan meningkatkan peristaltik usus (Pusmarani, 2019).

Selain itu, ada banyak penyebab diare yang dapat dikategorikan menjadi enam kelompok besar (Maryanti *et al*., 2022):

1) Infeksi

   Infeksi saluran pencernaan dapat disebabkan oleh agen biologis yang masuk ke dalam tubuh melalui makanan dan minuman. Agen biologis ini dapat dikategorikan menjadi tiga kelompok:

   a. Bakteri, seperti: *Shigella*, *Salmonella*, *Entamoeba coli*, golongan *Vibrio*, *Bacillus aureus*, *Clostridium perferingens*. *Stapbilococcus aureus*, *Campylobacter aeromonas*.
   b. Parasit, seperti: protozoa (*Entamoeba bystolitica*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coil*, *Cryptospiridium*), cacing perut (*Ascaris*, *Trichiuris*, *Strongyloides*, *Blasisitis buminis*) dan jamur (*Candida*).
   c. Virus, seperti rotavirus dan adenovirus.

2) Malabsorpsi

   Malabsorbsi merupakan gangguan pada fungsi usus besar yang membuatnya sulit untuk menyerap nutrisi seperti karbohidrat, protein, lemak, vitamin, dan mineral dari makanan.

3) Alergi

   Misalnya, gangguan yang dikenal sebagai intoleransi laktosa terjadi ketika seseorang tidak dapat memproduksi laktosa sendiri. Penyakit ini paling sering menyerang bayi.

4) Keracunan

   Racun yang dikandung dan diproduksi oleh bakteri dalam makanan itulah yang menyebabkan keracunan. Contohnya, *Pseudomonas cocovenenans* menghasilkan racun asam bongkrek, sedangkan *Clostridium botulinum* biasanya mencemari makanan kaleng.

5) Immunodefisiensi

   Orang dengan HIV/AIDS, misalnya, bisa mengalami diare karena tidak memiliki kekebalan yang cukup. Diare kronis merupakan jenis diare yang paling sering terjadi pada penderita HIV/AIDS.

6) Sebab-sebab lain

   Misalnya tidak memiliki akses terhadap air bersih, fasilitas sanitasi dan personal hygiene, serta kurangnya pemberian ASI.

Menurut Kusyani *et al*. (2022), terdapat dua kategori yang dapat menyebabkan diare, yaitu::

1) Diare sekresi (*secretory diarrhoea*), yaitu diare yang disebabkan oleh:
   a. Infeksi virus, paparan mikroorganisme berbahaya, atau faktor lain yang berkontribusi (seperti gizi buruk, kebersihan dan sanitasi yang buruk, kepadatan penduduk, sosial budaya, dan sosial ekonomi).
   b. Hiperperistaltik usus halus dapat diakibatkan oleh berbagai faktor, termasuk namun tidak terbatas pada bahan kimia, makanan (seperti keracunan makanan atau makanan yang terlalu pedas atau asam), masalah mental (seperti takut, khawatir, atau gugup), gangguan saraf, pilek, alergi, dan kondisi lainnya.

c. Disfungsi kekebalan, khususnya kadar Sig A (*Secretory Immunoglobulin* A) yang rendah, yang mendorong pertumbuhan jamur dan bakteri di usus.

2) Diare osmotik (*osmotic diarrhoea*) disebabkan oleh malabsorbsi makanan, kekurangan kalori protein (KKP), berat badan bayi lahir rendah (BBLR), dan bayi baru lahir.

2.1.3 Patogenesis

Menurut Ningsih *et al*. (2022), patogenesis diare sangat bervariasi sesuai dengan jenisnya, antara lain:

1) Diare akut

   Berikut ini adalah gambaran patogenesis diare akut yang disebabkan oleh infeksi:

   a. Mikroorganisme masuk ke saluran pencernaan
   b. Mikroorganisme berkembangbiak setelah terkena asam lambung
   c. Mikroorganisme membentuk toksin (endotoksin)
   d. Toksin menyebabkan diare dengan merangsang mukosa usus sehingga mengakibatkan hiperperistaltik dan sekresi cairan usus.

2) Diare kronis

   Banyak faktor yang saling terkait terlibat dalam patogenesis diare kronis. Faktor tersebut antara lain:

   a. Infeksi bakteri

      Infeksi bakteri yang sudah resisten terhadap obat seperti *Enterotoxigenic E. coli*, infeksi bakteri non patogen vang tumbuh secara berlipat ganda seperti *Pseudomona*s, *Klebsiella*, dan sebagainya.

   b. Infeksi parasit

      Khususnya *E. histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichuris trichiura*, dan organisme sejenis lainnya.

c. Kekurangan Kalori Protein (KKP)

Mukosa usus halus, mukosa lambung, hati, dan pancreas mengalami atrofi akibat KPP. Kondisi ini mengakibatkan defisiensi enzim yang berasal dari organ tersebut (lactase, maltase, sukrase, HCl, tripsin, prankreatin, lipase, dan sebagainya), sehingga makanan tidak dapat sepenuhnya dipecah dan diabsorpsi. Ketika makanan tidak diabsorpsi, tekanan osmotik koloid di lumen usus meningkat yang menyebabkan diare osmotik. Selain itu, menyebabkan *over growth* bakteri yang memperburuk infeksi dan malabsorpsi.

d. Gangguan imunologik

Organ pertahanan utama tubuh adalah usus. Gangguan imunologi seperti defisiensi SIgA dan *Cell Mediated Immunity* (CMI) membuat tubuh tidak dapat melawan infeksi dan invasi parasit di usus. Selanjutnya, mikroorganisme *over growth* dan menyebabkan diare kronik serta gangguan penyerapan makanan.

Secara teori, mekanisme dasar berikut dapat menyebabkan diare (Idayanti *et al*., 2022):

1) Gangguan osmotik

Adanya makanan atau bahan kimia yang tidak dapat diserap oleh tubuh akan menyebabkan peningkatan tekanan osmotik di dalam rongga usus. Ketika terjadi kelebihan isi di dalam rongga usus, akan memicu usus mengosongkan isinya yang akan mengakibatkan diare.

2) Gangguan sekresi

Tubuh mengeluarkan lebih banyak air dan elektrolit ke dalam rongga usus karena pemicu tertentu, seperti racun di dinding usus. Hal ini menyebabkan isi rongga usus naik, yang membuat tubuh ingin mengeluarkannya dan menyebabkan diare.

3) Gangguan motilitas usus

Karena hiperperistaltik, usus akan sulit menyerap makanan yang masuk sehingga menyebabkan diare. Sebaliknya, jika proses peristaltik usus melambat, bakteri akan berkembang biak di dalam rongga usus, yang juga akan mengakibatkan diare.

2.1.4 Penatalaksanaan

Seseorang dengan diare dapat sembuh dalam waktu singkat dan biasanya tanpa pengobatan, tetapi dalam beberapa kasus pasien mungkin perlu mendapatkan perawatan obat, terutama jika kondisinya tidak membaik atau gejalanya memburuk (Mahmood *et al*., 2021). Menurut Pusmarani (2019), penatalaksanaan untuk diare meliputi terapi non farmakologi dan terapi farmakologi:

1) Terapi non farmakologi

Pasien diberikan terapi rehidrasi oral sebagai terapi non farmakologis karena pasien kehilangan banyak cairan. Terapi rehidrasi oral yang digunakan adalah larutan gula-garam yang disebut oralit. Larutan rehidrasi oral terdiri dari 3,5 gram NaCl, 20 gram glukosa, 2,5 gram $NaHCO_3$, dan 1,5 gram KCl. Larutan gula-garam yang diberikan secara oral dapat mengembalikan cairan yang hilang, tetapi tidak dapat membuang toksin yang menyebabkan diare atau mengurangi frekuensi buang air besar. Diare akut pada bayi dan balita biasanya diobati dengan terapi rehidrasi karena memiliki risiko dehidrasi yang tinggi.

2) Terapi farmakologi

a. Antimotilitas

Loperamid adalah salah satu obat yang memiliki efek antimotilitas. Selain aksinya sebagai agen antimotilitas, obat ini memberikan efeknya melalui mekanisme berikut:

a) Memperlambat motilitas intestinal,
b) Mengubah cara air dan elektrolit bergerak melalui usus,

c) Menghambat persitaltik usus,
d) Meningkatkan konsistensi feses sehingga membuatnya lebih padat, dan
e) Mencegah kehilangan cairan dan elektrolit

Loperamid menjadi obat pilihan dalam kasus diare akut dan kronis. Akan tetapi, anak-anak di bawah 2 tahun tidak dianjurkan mengonsumsi loperamid.

b. Adsorben

Ada dua jenis adsorben yang berbeda, yaitu kaolin pektin dan attapulgit. Adsorben memiliki mekanisme aksi yang tidak spesifik karena melibatkan penyerapan berbagai zat, termasuk makanan, toksin, obat-obatan, dan cairan pencernaan.

c. Bismuth subsalisilat

Bismut subsalisilat sering digunakan dalam pencegahan diare. Obat ini menghambat produksi sekret, mengurangi peradangan, dan membunuh mikroorganisme. Obat ini membunuh bakteri dan virus patogen di saluran pencernaan.

d. Prebiotik

Salah satu probiotik yang digunakan untuk mengobati diare adalah *Lactobacillus*. *Lactobacillus* bertanggung jawab terhadap penyebaran koloni mikroflora di seluruh saluran pencernaan. Pemberian *Lactobacillus* berfungsi untuk memulihkan dan meningkatkan fungsi usus sekaligus menghambat pertumbuhan bakteri patogen.

e. Obat antikolinergik

Antikolinergik seperti *Octreotide* mencapai efeknya dengan menghambat tonus vagal dan memperpanjang waktu yang dibutuhkan usus untuk bergerak. Efektivitas obat dalam mencegah diare masih diperdebatkan dan penggunaannya dibatasi karena masalah keamanan. Obat ini dapat menyebabkan kolelitiasis, mual, diare, dan nyeri di daerah perut.

Secara umum, pengobatan diare dapat dilakukan dengan memberikan terapi berikut:

1) Penggantian cairan dan elektrolit

   Mempertahankan hidrasi dan keseimbangan elektrolit yang cukup dengan rehidrasi oral adalah bagian yang paling penting, kecuali pasien tidak dapat minum atau mengalami diare berat yang membutuhkan hidrasi intravena. Cairan rehidrasi oral idealnya dijual dalam bentuk kemasan dan hanya membutuhkan air untuk melarutkannya. Namun, bila tidak tersedia rehidrasi oral alternatif dapat dibuat dengan mencampurkan ½ sendok teh garam, ½ sendok teh soda kue, dan 2-4 sendok makan gula ke dalam satu liter air. Untuk mengembalikan kalium yang hilang, seseorang dapat mengonsumsi 2 buah pisang atau 1 cangkir jus jeruk. Segera setelah pasien mulai merasa haus, ia harus mengonsumsi cairan tersebut sebanyak mungkin. Jika terapi intravena diperlukan, cairan normonetik dan suplemen kalium dapat diberikan berdasarkan pedoman kimia darah. Penting untuk terus mengawasi tingkat hidrasi pasien dengan mengamati tanda vital, pernapasan, urin, dan menyesuaikan infus sesuai kebutuhan (Farthing *et al*., 2013).

2) Antibiotik

   Antibiotik jarang digunakan untuk mengobati diare infeksi akut karena 40% penderita diare infeksius sembuh tanpa antibiotik dalam waktu kurang dari 3 hari. Antibiotik perlu diberikan pada penderita diare yang disertai demam, adanya darah dalam feses, adanya leukosit dalam feses, *traveler's diarrhea*, dan pasien *immunocompromised*. Antibiotik dapat diberikan berdasarkan "dasar empiris", tetapi dalam kebanyakan kasus, kultur dan resistensi antibiotik dari bakteri yang diobati menentukan rejimen antibiotik yang akan diberikan (Farthing *et al*., 2013).

Tabel 1. Pemberian Antibiotik pada Diare Infeksi Akut

Indikasi Pemberian Antibiotik	Pilihan Antibiotik
Demam (suhu > 38,5ºC), feses disertai darah, leukosit, laktoferin, *hemoccult*, sindrom disentri	Quinolon 3-5 hari, kotrimoksazol 3-5 hari
Traveler's diarrhea	Quinolon 1-5 hari
Diare persisten (kemungkinan *Giardiasis*)	Metronidazol 3 x 500 mg selama 7 hari
Shigellosis	Kotrimoksazol selama 3 hari, quinolon selama 3 hari
Intestinal *Salmonellosis*	Kloramfenikol/kotrimoksazol/quinolon selama 7 hari
Campylobacteriosis	Eritromisin selama 5 hari
EPEC	Terapi sebagai *febrile disentry*
ETEC	Terapi sebagai *traveler's diarrhea*
EIEC	Terapi sebagai *shigellosis*
EHEC	Peranan antibiotik belum jelas
Vibrio non-kolera	Terapi sebagai *febrile disentry*
Aeromonas diarrhea	Terapi sebagai *febrile disentry*
Yersiniosis	Umumnya dapat diterapi sebagai *febrile disentry*. Pada kasus berat: Ceftriaxon IV 1 gram/6 jam selama 5 hari
Intestinal Amebiasis	- Metronidazol 3 x 750 mg 5-10 hari + pengobatan kista untuk mencegah relaps - Diiodohydroxyquin 3 x 650 mg 10 hari atau paromomycin 3 x 500 mg 10 hari atau diloxanide furoate 3 x 500 mg 10 hari
Cryptosporidiosis	Untuk kasus berat atau *immunocompromised*: Paromomicin 3 x 500 mg selama 7 hari
Isoprorisosis	Kotrimoksazol 2 x 160/800 selama 7 hari

Keterangan: EPEC: *Enteropathogenic E.coli*; ETEC: *Enterotoxigenic E.coli*; EIEC: *Enteroinvasive E.coli*; EHEC: *Enterohemorrhagic E.coli*
Sumber : (Farthing *et al*., 2013)

3) Obat anti-diare

a. Kelompok anti-sekresi selektif

Di milenium ini, salah satu kemajuan terbaru dan signifikan adalah ketersediaan racecadotril yang tersebar luas yang dapat digunakan sebagai penghambat enzim *enkephalinase*, sehingga *enkephalin* dapat kembali bekerja normal. Dengan fungsi yang lebih baik, sekresi elektrolit dapat kembali normal, sehingga keseimbangan cairan dapat dipulihkan. Anak-anak juga dapat memperoleh manfaat dari penggunaan *Hidrasec* sebagai generasi pertama dari obat anti-diare kelas baru (Farthing *et al*., 2013).

b. Kelompok opiat

Obat seperti kodein fosfat, loperamid HCl, dan campuran difenoksilat dan atropin sulfat termasuk dalam kategori ini. Dosis kodein sekitar 15-60 mg 3x sehari dan loperamid sekitar 2-4 mg/3-4 kali sehari. Kelompok obat ini memperlambat pergerakan usus dan membantu tubuh menyerap lebih banyak cairan yang dapat membuat feses lebih padat dan mengurangi frekuensi diare. Jika diberikan dengan benar, maka berpotensi mengurangi jumlah waktu yang dibutuhkan seseorang untuk buang air besar hingga 80%. Obat ini tidak disarankan untuk digunakan pada kasus diare akut yang disertai demam dan sindrom disentri (Farthing *et al*., 2013).

c. Kelompok absorben

Alasan penggunaan arang aktif, attapulgite aktif, bismut subsalisilat, pektin, kaolin, atau smektit adalah karena zat-zat tersebut dapat menyerap bahan infeksius atau toksin. Dengan mekanisme ini, sel mukosa usus tidak bersentuhan langsung dengan zat-zat yang dapat menginduksi sekresi elektrolit (Farthing *et al*., 2013).

4) Zat hidrofilik

Pembentukan koloid dengan cairan lumen usus oleh ekstrak tumbuhan seperti *Plantago ovata*, *Psyllium*, *Karaya* (*Strerculia*), *Ispraghula*, *Coptidis,* dan *Catechu* dapat menurunkan frekuensi feses dan meningkatkan konsistensi feses, tetapi tidak dapat mencegah kehilangan cairan dan elektrolit. Dosis yang dianjurkan adalah 5-10 ml/2 kali sehari, dilarutkan dalam air atau diminum dalam bentuk kapsul atau tablet (Farthing *et al*., 2013).

5) Probiotik

Jika jumlah *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, atau *Saccharomyces boulardii* dalam sistem pencernaan meningkat, maka akan

memiliki efek menguntungkan karena berjuang untuk nutrisi dan reseptor saluran pencernaan. Perlu diberikan dalam jumlah yang cukup untuk mencegah atau mengobati diare (Farthing *et al*., 2013).

2.2 *Escherichia coli*

2.2.1 Definisi

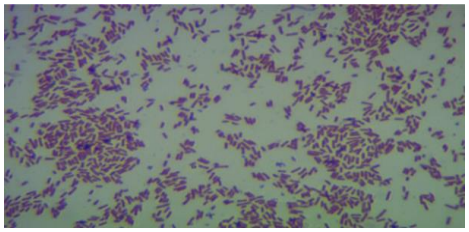
Bakteri yang dikenal sebagai *Escherichia coli* adalah organisme Gram-negatif berbentuk batang yang diklasifikasikan sebagai anggota famili *Enterobacteriaceae* dan bagian dari kelas bakteri *Gammaproteobacteria*. Dalam kondisi pertumbuhan yang optimal, *Escherichia coli* mampu tumbuh dengan cepat dan mereplikasi dirinya dalam waktu ~20 menit (Jang *et al*., 2017). *Escherichia coli* merupakan penghuni komensal paling umum dari saluran pencernaan manusia dan menjadi salah satu patogen terpenting pada manusia. Sebagai komensal ia hidup dalam hubungan yang saling menguntungkan dengan inangnya dan jarang menyebabkan penyakit (Allocati *et al*., 2013).

Meskipun demikian, sejumlah strain *Escherichia coli* dapat menyebabkan diare atau penyakit ekstraintestinal baik pada individu yang sehat maupun dengan gangguan sistem imun (Gomes *et al*., 2016). *Escherichia coli* juga menjadi penyebab paling sering dari infeksi aliran darah dan infeksi saluran kemih (ISK) di antara bakteri Gram-negatif lainnya. Selain itu, *E. coli* sering ditemukan di saluran genital wanita, menyebabkan kolonisasi vagina dan/atau endoserviks serta berbagai infeksi pada wanita hamil, seperti infeksi intra-amnion dan nifas, dan infeksi neonatus, seperti sepsis neonatorum dini dan lanjut (Vila *et al*., 2016).

2.2.2 Taksonomi

Taksonomi bakteri *Escherichia coli* adalah sebagai berikut (Liu, 2019):

Filum : Proteobacteria
Kelas : Gammaproteobacteria
Ordo : Enterobacteriales
Famili : Enterobacteriaceae
Genus : Escherichia
Spesies : *Escherichia coli*



Gambar 1. Bakteri *E. coli* pada Pewarnaan Gram dengan Perbesaran 100x (Samanta & Bandyopadhyay, 2020)

2.2.3 Morfologi

E. coli adalah bakteri Gram-negatif, berbentuk batang pendek, berukuran 0,5 µm x 1-3 µm, bervariasi dari bentuk kokoid hingga bentuk filamen panjang. *E. coli* tidak membentuk spora dan sebagian besar motil dengan flagela *peritrichous*. Namun, motilitas mungkin tidak diamati pada beberapa strain karena tidak adanya flagella (Samanta & Bandyopadhyay, 2020). *Escherichia coli* bersifat anaerobik fakultatif dan menghasilkan gas dari fermentasi karbohidrat (Percival & Williams, 2014).

Strain yang diadopsi di luar usus dienkapsulasi menghasilkan jenis koloni mukoid dalam media padat. Kapsul adalah polisakarida dan penentu virulensi yang memungkinkan bakteri patogen untuk menghindari atau melawan pertahanan inang yang tidak spesifik selama fase awal infeksi (Samanta & Bandyopadhyay, 2020). Strain mukoid kadang-kadang menghasilkan polimer ekstraseluler,

umumnya disebut sebagai antigen K dan polisakarida asam, terdiri dari asam *colanic*, yang dikenal sebagai antigen M. *E. coli* menghasilkan berbagai jenis *fimbriae* yang penting selama adhesi sel inang. *Fimbriae* bervariasi baik secara struktural maupun antigenik pada strain *E. coli* yang berbeda (Percival *et al*., 2004).

2.2.4 Patogenesis

E. coli menjadi patogen apabila jumlahnya di dalam tubuh melebihi dari jumlah normal atau berada di luar usus. Beberapa strain *E. coli* mampu menimbulkan penyakit diare (Percival *et al*., 2004). Strain *E. coli* yang bertanggung jawab terhadap diare dikategorikan berdasarkan sifat virulensinya dan setiap kategori bekerja melalui serangkaian proses yang berbeda (Riedel *et al*., 2019). Berdasarkan patogenitasnya *E. coli* dapat dipecah menjadi beberapa kelompok yang berbeda, di antaranya adalah sebagai berikut:

1) *Enteropathogenic E. coli* (EPEC)

   Enteropathogenic E. coli (EPEC) merupakan kontributor yang signifikan terhadap kasus diare pada bayi, terutama di negara berkembang. EPEC menempel pada sel mukosa usus halus. Ada pengurangan ukuran mikrovili, serta penciptaan struktur seperti cangkir yang terbuat dari alas aktin berfilamen dan terkadang EPEC memasuki sel mukosa. Lesi yang khas dapat ditinjau melalui mikrograf elektron dari lesi biopsi usus halus. Gejala infeksi EPEC termasuk feses yang encer dan berair, yang sering sembuh sendiri tetapi berpotensi menjadi kronis. Diare EPEC telah dikaitkan dengan beberapa serotipe spesifik *E. coli*. Antigen O dan terkadang antigen H digunakan untuk mengidentifikasi galur. Sel HEp-2 juga dapat digunakan dalam model infeksi dua tahap. Antibiotik dapat mempersingkat durasi diare EPEC dan menyembuhkan diare kronis (Brooks *et al*., 2007).

2) *Enterotoxigenic E. coli* (ETEC)

Enterotoxigenic E. coli merupakan penyebab utama *traveler's diarrhea* dan diare pada bayi di negara-negara terbelakang. Beberapa strain ETEC menghasilkan *heat-labile exotoxin* (LT) yang dikendalikan secara genetik oleh plasmid. Subunit B-nya berikatan dengan gangliosida GM_1 di *brush border* sel epitel usus halus, yang kemudian memudahkan subunit A untuk memasuki sel dan mengaktifkan *adenilil siklase*. Hal ini menyebabkan peningkatan substansial *Cyclic Adenosine Monophosphate* (cAMP), yang pada gilirannya menyebabkan hipersekresi air dan klorida yang intens dan persisten sementara juga menghambat reabsorpsi natrium. Lumen usus menjadi membesar karena adanya cairan, yang diikuti dengan hipermotilitas dan diare yang dapat berlangsung selama berhari-hari. LT bersifat antigenik dan bereaksi dengan enterotoksin yang dihasilkan oleh *Vibrio cholerae* secara *cross-reacts*. Pada individu yang sebelumnya telah terinfeksi *E coli* enterotoksigenik, LT meningkatkan pembentukan antibodi penetralisir dalam serum (dan mungkin pada permukaan usus). Tes untuk LT meliputi: (1) akumulasi cairan di usus pada hewan uji; (2) perubahan sitologi khas pada sel ovarium hamster Cina yang dikultur atau garis sel lainnya; (3) meningkatkan sintesis steroid dalam sel tumor adrenal yang dikultur; dan (4) uji pengikatan dan imunologi dengan antisera standar untuk LT (Brooks *et al*., 2007).

Beberapa strain ETEC menghasilkan *heat-stable enterotoxin* STa yang dikendalikan secara genetik oleh sekelompok plasmid yang berbeda. Dalam sel epitel usus, STa menyebabkan *guanylyl cyclase* menjadi aktif, yang pada gilirannya meningkatkan sekresi cairan. Sejumlah besar strain STa-positif juga dapat menghasilkan LT. Diare menjadi lebih parah pada strain yang mengandung kedua toksin tersebut (Brooks *et al*., 2007).

Kemampuan strain *E. coli* untuk menempel pada epitel usus dapat difasilitasi oleh adanya gen untuk faktor kolonisasi pada plasmid yang membawa kedua gen enterotoksin (LT dan ST). Faktor kolonisasi terjadi dengan frekuensi yang telah ditentukan dalam serotipe tertentu. Hampir setiap strain *E. coli* memiliki potensi untuk memperoleh plasmid yang mengkode produksi enterotoksin. Tidak ada bukti nyata bahwa strain ETEC dan EPEC, dapat menyebabkan diare pada anak-anak. Demikian juga, tidak ada korelasi yang ditemukan antara isolat yang menghasilkan enterotoksin dan yang mampu menyerang sel epitel usus (Brooks *et al*., 2007).

Untuk menghindari *traveler's diarrhea*, maka harus berhati-hati saat memilih dan mengonsumsi makanan yang dapat terkontaminasi ETEC. Profilaksis antimikroba dapat bermanfaat, tetapi ada risiko bahwa hal tersebut akan meningkatkan resistensi antibiotik pada bakteri, sehingga mungkin tidak disarankan untuk menggunakannya secara terus menerus (Brooks *et al*., 2007).

3) *Enterohemorrhagic E. coli* (EHEC)

Enterohemorrhagic E. coli (EHEC) bertanggung jawab dalam produksi verotoxin, dinamai demikian karena dampak sitotoksik yang dimilikinya pada sel Vero, yang merupakan sederetan sel ginjal yang berasal dari monyet hijau Afrika. EHEC berkorelasi dengan kolitis hemoragik, sindrom uremik hemolitik, anemia hemolitik mikroangiopati, dan trombositopenia. Kolitis hemoragik adalah bentuk diare yang parah sedangkan sindrom uremik hemolitik adalah penyakit yang mengakibatkan gagal ginjal akut. Verotoxin dan toksin Shiga memiliki banyak sifat yang sama, tetapi secara antigenik dan genetik Verotoxin berbeda dengan toksin Shiga. Toksin Shiga diproduksi oleh beberapa strain *Shigella dysenteriae* tipe 1, sedangkan Verotoxin

diproduksi oleh strain lain. *E.coli* O157:H7 adalah serotipe *E. coli* yang paling umum yang menghasilkan verotoksin dan dapat ditemukan dalam sampel klinis. EHEC O157:H7 tidak menggunakan sorbitol dan tidak menunjukkan pertumbuhan pada sorbitol *MacConkey* agar (di mana sorbitol digunakan sebagai pengganti laktosa). EHEC O157:H7 juga tidak menunjukkan pertumbuhan pada tes MUG. Untuk mendeteksi strain O157:H7, digunakan antiserum spesifik. Daging sapi giling harus dimasak dengan benar untuk menghindari risiko kolitis hemoragik dan kompilkasinya (Brooks *et al*., 2007).

4) *Enteroinvasive E. coli* (EIEC)

Enteroinvasive E. coli (EIEC) bertanggung jawab atas produksi penyakit yang sangat mirip dengan *shigellosis*. Pelancong dan anak-anak yang tinggal di negara berkembang lebih mungkin terinfeksi penyakit ini. Strain EIEC adalah nonlaktosa atau fermenter laktosa akhir dan nonmotil. EIEC menyebabkan penyakit dengan cara menginvasi sel epitel mukosa usus (Brooks *et al*., 2007).

5) *Enteroaggregative E. coli* (EAEC)

Enteroaggregative E. coli (EAEC) mengakibatkan diare akut dan kronis pada orang yang tinggal di negara berkembang. Di negara-negara industri, organisme ini juga merupakan penyebab *food-borne illnesses*. EAEC memproduksi toksin seperti ST dan hemolisin (Brooks *et al*., 2007).

2.2.5 Tatalaksana

Infeksi yang diakibatkan oleh *E. coli* diobati dengan antibiotik. Jika terapi antibiotik akan digunakan, harus diingat bahwa *E. coli* memiliki resistensi intrinsik terhadap benzilpenisilin. Secara umum *E. coli* masih sensitif terhadap antibiotik ampisilin, tetrasiklin,

aminoglikosida, trimetoprim dan sefalosporin. Namun, karena diperoleh bukti luas mengenai resistensi antibiotik melalui transfer plasmid, jumlah *E. coli* yang resisten terhadap streptomisin dan tetrasiklin menjadi meningkat. Untuk alasan ini antibiogram harus dilakukan, terutama untuk tujuan epidemiologis. Penggunaan antibiotik dalam mengobati *E. coli* O157 dipertanyakan karena masalah meningkatnya jumlah *E. coli* O157 yang resistensi antibiotik (Percival *et al*., 2004).

2.3 Tanaman Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)

2.3.1 Taksonomi

Dalam taksonomi, rambutan (*Nephelium lappaceum L.*) diklasifikasikan sebagai berikut (Sukmandari *et al*., 2017):

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Super divisi : Spermatophyta
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Subkelas : Rosidae
Ordo : Sapindales
Famili : Sapindaceae
Genus : *Nephelium* L.
Spesies : *Nephelium lappaceum* L.

Gambar 2. Helaian Daun dan Bunga Rambutan (Li *et al*., 2018)

Gambar 3. Buah Rambutan Merah dan Buah Rambutan Kuning (Li *et al*., 2018)

2.3.2 Morfologi

Nama "rambutan" berasal dari bahasa Melayu yaitu "rambut" karena banyak duri mirip rambut di permukaan buah (Mariod *et al*., 2017). Rambutan adalah pohon cemara yang tumbuh hingga ketinggian 10 m. Cabangnya berbentuk silinder, berkerut dan berwarna coklat keabu-abuan, serta ranting-rantingnya banyak (Li *et al*., 2018). Rambutan memiliki daun menyirip yang terdiri dari 3-11 helai daun lonjong dengan tepi halus dan ujung runcing. Daunnya berwarna hijau tua dan tersusun berselang-seling pada dahan. Selebaran berbentuk elips, panjang 7,5–20 cm, dan lebar 3,5–8 cm (Mariod *et al*., 2017).

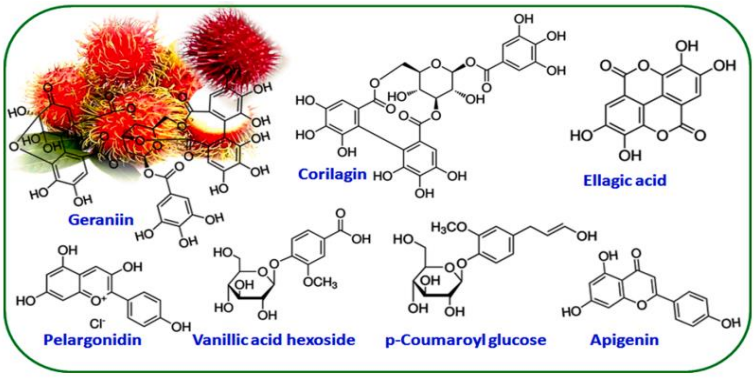
Perbungaannya mengandung banyak cabang; panjangnya hampir isometrik dengan daun, dan dengan tangkai yang pendek (Li *et al*., 2018). Bunga berwarna putih kehijauan, harum (mengeluarkan aroma manis), sangat kecil, dan terdapat di ujung cabang (Mariod *et al*., 2017). Bunganya berbentuk kelopak, panjang benang sarinya sekitar 3 mm. Kelopak kasar memiliki panjang sekitar 2 mm dengan bentuk bulat telur. Bunga rambutan mekar di awal musim panas. Rambutan menghasilkan buah berbentuk lonjong atau *globose berry*, panjang buah sekitar 5 cm, lebar 4-5 cm dan tumbuh berkelompok dengan jumlah 10-18 buah (Li *et al*., 2018). Buah memiliki kulit tipis kemerahan atau kuning jingga yang ditutupi dengan bulu tebal, kasar atau duri lunak panjang pada permukaannya. Daging buah atau aril dapat dimakan, berwarna putih, buram, tembus cahaya, berair dan

rasanya manis (Mariod *et al*., 2017). Biji berwarna coklat, panjang 1-1,3 cm, dengan bekas luka basal putih. Buah rambutan diproduksi pada awal musim gugur (Li *et al*., 2018).

2.3.3 Fitokimia

1) Kulit buah

Kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) mengandung senyawa kimia utama seperti ellagitanin, galotanin, asam hidroksisinamat, asam hidroksibenzoat dan flavonoid. *Geraniin*, *corilagin*, dan asam *ellagic* merupakan senyawa bioaktif yang paling melimpah pada kulit rambutan (Tsong *et al*., 2021). Hasil serupa juga dilaporkan oleh peneliti lain, yang mengidentifikasi asam *ellagic*, *geraniin* dan asam *galloylshikimic* sebagai senyawa fenolik utama dalam kulit rambutan (Nguyen *et al*., 2019). Sebaliknya, penelitian lain menggambarkan bahwa asam p-kumarat dan rutin merupakan senyawa utama dalam kulit rambutan. Asam hidroksisinamat seperti asam *caffeic* juga ditemukan di rambutan (Sun *et al*., 2012). Secara khusus, Phuong *et al*. (2020) melaporkan bahwa komponen utama dalam kulit rambutan adalah *geraniin* (397,28 mg/g), diikuti oleh asam *ellagic* (176,99 mg/g), *quercetin* (167,37 mg/g), *rutin* (36,40 mg/g) dan *corilagin* (3,81 mg/g).



Gambar 4. Struktur Senyawa Bioaktif Kulit Rambutan (*Nephelium lappaceum*L.) (Kumar *et al*., 2021)

Antosianin seperti pelargonidin dan vitisin A terdeteksi pada kulit rambutan (Hernández *et al*., 2017). Pro-vitamin A ditemukan secara signifikan lebih tinggi di kulit daripada bagian lain karena bertanggung jawab atas warna kulit rambutan (Sulaiman & Ooi, 2014). Sejumlah kecil (0,02-0,31 mg/100 ml) vitamin seperti tiamin, riboflavin, dan niasin juga terdeteksi pada kulit kering dan segar. Menariknya, kadar karoten dalam kulit meningkat drastis dari 10,60 menjadi 41,20 g/100 g saat kulit dikeringkan dibandingkan dengan kulit yang tidak dikeringkan (Tsong *et al*., 2021).

Tabel 2. Senyawa Bioaktif dari Kulit Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)

Senyawa	Kelompok
Geraniin	*Ellagitannin*
Corilagin	*Ellagitannin*
Ellagic acid	*Ellagitannin*
p-coumaric	*Hydroxycinnamic Acid*
Caffeic acid	*Hydroxycinnamic Acid*
Syringic acid	*Hydroxycinnamic Acid*
Gallic acid	*Hydroxycinnamic Acid*
Quercetin	*Flavonoid*
Rutin	*Flavonoid*

Sumber : (Tsong *et al*., 2021)

2) Biji

Biji rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terdiri dari lemak kasar (37,1–38,9%), protein (11,9–14,1%) dan serat (2,8–6,6%), dengan kadar air 34,1–34,6% dan kadar abu 2,6-2,9% (Tsong *et al*., 2021). Namun, penelitian lain melaporkan bahwa konstituen utama biji adalah karbohidrat (48,1%), diikuti oleh lemak (38,9%), protein (12,4%), kelembaban (3,31%) dan abu (2,26%), dengan saponifikasi (157,07%), kandungan iodium (37,64%) dan asam lemak bebas (0,37%) (Harahap *et al*., 2012).

Komponen utama dan komposisi lemak telah dianalisis lebih lanjut oleh banyak peneliti dengan proporsi yang berbeda dari sub-kelas yang dilaporkan. Asam lemak utama yang terdeteksi

adalah asam oleat dan asam arakidik. Persentase yang dilaporkan untuk asam oleat dan asam arakidik masing-masing adalah 31-42% dan 28-37%. Asam lemak minor lainnya seperti stearat, palmitat, galodeat dan asam linoleat juga ada (Harahap *et al*., 2012); (Lourith *et al*., 2016); (Manaf *et al*., 2013). Kehadiran zat anti-nutrisi seperti saponin, tanin, fitat dan oksalat juga ditemukan dalam jumlah yang dapat ditoleransi (Chai *et al*., 2018); (Fila *et al*., 2012). Kandungan asam arakidik yang tinggi menyebabkan lemak biji berbentuk setengah padat pada suhu kamar dengan titik leleh yang tinggi sehingga cocok digunakan pada industri panganan dan kosmetik (Lourith *et al*., 2016); (Manaf *et al*., 2013).

Sebuah penelitian melaporkan bahwa *total phenolic compound* (TPC) yang lebih tinggi terdeteksi pada kulitnya, sedangkan *total flavonoid compound* (TFC) yang lebih tinggi ditemukan dalam biji (Tsong *et al*., 2021). Senyawa fenolik utama yang ada dalam bijinya adalah flavonoid. Senyawa flavonoid seperti senyawa jenis kaempferol terdeteksi dalam ekstrak biji. Bioaktivitas yang ditunjukkan oleh ekstrak biji termasuk efek anti-mikroba, efek hipoglikemik, dan anti-penuaan. Bioaktivitas ini telah terbukti disumbangkan oleh glikosida flavonol dan glikosida flavonol terasilasi dalam biji (Lee *et al*., 2020).

Tabel 3. Senyawa Kimia dari Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)

Senyawa	Kelompok
Octadic-9-enoic acid	*Fatty acid*
Icosanoic acid	*Fatty acid*
Kaempferol 3-O-β-D-galactopyranosyl-7-α-L-rhamnopyranoside	*Flavonoid*
Kaempferol 3-O-β-D-galactopyranosyl-7-α-L-rhamnopyranoside	*Flavonoid*
Kaempferol 3-O-β-D-galactopyranosyl-7-α-L-rhamnopyranoside	*Flavonoid*
Kaempferol 3-O-rutinoside	*Flavonoid*
Astragalin	*Flavonoid*
Kaempferol 7-O-α-L-rhamnopyranoside	*Flavonoid*

Sumber : (Tsong *et al*., 2021)

3) Daging buah

Daging buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) dilaporkan mengandung gula, asam organik dan vitamin. Kandungan gula terutama terdiri dari sukrosa (5,38-10,01%), diikuti oleh fruktosa (1,75-3,18%) dan glukosa (1,72-2,43%). Asam organik seperti asam sitrat (35,8-74,3%) adalah senyawa utama, diikuti oleh asam laktat, asam askorbat, asam malat dan asam tartrat (Chai *et al*., 2018).

Berbagai vitamin juga terdapat dalam daging buah, termasuk asam askorbat, niasin, riboflavin dan tiamin. Asam askorbat (58,29 mg/100 g) ditemukan lebih banyak di daging buah dibandingkan dengan kulit dan biji. Niasin, riboflavin, dan tiamin terdapat dalam konsentrasi rendah pada daging buah segar (0,02-0,78 mg/100 g) dan daging buah kering (0,01-0,56 mg/100 g) (Johnson *et al*., 2013). Namun, nilai asam askorbat yang lebih rendah (60,89 g/g atau 6,09 mg/100 g) dalam daging buah dilaporkan oleh penelitian lain (Sulaiman & Ooi, 2014). Hal ini dimungkinkan karena kedua penelitian tersebut menggunakan varietas tanaman dan metode ekstraksi yang berbeda. Daging buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) juga memiliki berbagai macam senyawa fitokimia, seperti *β-damascenone*, *ethyl 2-methylbutyrate*, *2,6-nonadienal*, dan *(E)-2nonenal* yang merupakan kontributor utama aroma buah (Tsong *et al*., 2021).

Tabel 4. Senyawa Kimia dari Daging Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)

Senyawa	Kelompok
Sucrose	*Disaccharide*
Fructose	*Monosaccharide*
Glucose	*Organic acid*
Citric acid	*Organic acid*
Lactic acid	*Organic acid*
Ascorbic acid	*Vitamin*
Niacin	*Vitamin*
Riboflavin	*Vitamin*
Thiamine	*Vitamin*

Sumber : (Tsong *et al*., 2021)

2.3.4 Aktivitas Biologis

Telah dilaporkan beberapa aktivitas biologis tumbuhan rambutan seperti aktivitas antioksidan, antibakteri, antidiabetes, dan sitotoksik. Aktivitas tersebut disimpulkan bersumber dari beberapa senyawa aktif yang meliputi antosianin, fenolat dan flavonoid. Beberapa upaya telah dilakukan untuk mengisolasi senyawa bioaktif ini sebanyak mungkin, yaitu dengan menggunakan pendekatan desain eksperimental (Rohman, 2017).

1) Studi toksisitas

   Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) memiliki sejarah panjang penggunaannya pada manusia dan dianggap aman tanpa informasi toksisitas. Toksisitas akut dan efek fungsi hati ekstrak kasar dari kulit buah rambutan pada tikus menunjukkan tidak ada toksisitas pada dosis hingga 5g/kg dan tidak ada tanda-tanda klinis kelainan (Sukmandari *et al*., 2017). Dalam studi lain, toksisitas akut dan sub-kronis dari ekstrak etanol kulit rambutan dinilai pada tikus. Ekstrak diberikan secara oral pada 50, 200, 1000 atau 2000 mg/kg sebagai dosis tunggal selama 14 hari. Studi toksisitas sub-kronis dilakukan pada dosis 500 dan 2000 mg/kg, ekstrak diberikan selama 28 hari. Hasil penelitian mengungkapkan tidak ada kematian atau tanda-tanda efek samping pada tikus. Tidak ada perbedaan berat organ relatif dan kadar serum urea, kreatinin, *Alkaline Phosphatase* (ALP), *Aspartate Aminotransferase* (AST) dan total protein. Pengamatan histologis hati dan ginjal juga tidak menunjukkan perubahan yang signifikan (Subramaniam *et al*., 2012). Selain itu, studi toksisitas akut dan sub-kronis dari ekstrak hidroetanol kulit rambutan mengungkapkan bahwa LD50 lebih besar dari 5000 mg/kg per oral. Dalam studi sub-kronis, tidak ada kematian yang diamati hingga 1000 mg/kg/hari per oral untuk jangka waktu 30 hari, tetapi angka kematian adalah 12,5% pada dosis 2000 mg/kg/hari. Penurunan berat badan dan konsumsi

makanan yang signifikan terlihat pada studi toksisitas akut dan sub-kronis. Tingkat trigliserida serum tetap tidak berubah dalam studi toksisitas akut, tetapi menunjukkan penurunan yang signifikan dalam studi toksisitas sub-kronis. Namun, kadar plasma AST dan ALT tetap tidak berubah (Thinkratok *et al*., 2014).

2) Aktivitas antioksidan

Bagian yang berbeda dari rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) telah menjadi sasaran evaluasi aktivitas antioksidan in vitro. Kulit rambutan ditemukan memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat daripada biji dan daunnya (Nguyen *et al*., 2019). Hal ini terkait dengan kandungan fenolik dan flavonoid yang lebih tinggi pada kulitnya (Fila *et al*., 2012); (López *et al*., 2020). Berbagai macam senyawa fenolik tersebut antara lain ellagitannin, asam fenolik, quercetin dan gallotannin. Selain itu, meskipun vitamin dalam kulitnya hanya terdapat dalam jumlah kecil, mereka juga bertindak sebagai antioksidan (Johnson *et al*., 2013).

Morshed *et al*. (2014) melaporkan kandungan fenolik, aktivitas antioksidan dan antibakteri dari berbagai ekstrak biji dan kulit rambutan. Hasilnya mengungkapkan jumlah kandungan fenolik yang lebih tinggi dalam ekstrak metanol kulit dan menunjukkan aktivitas antioksidan potensial daripada ekstrak biji termasuk daya pereduksi, pemutihan β-karoten, peroksidasi linoleat dan aktivitas radikal bebas. Eksperimen in vivo mengamati bahwa tikus yang diberi ekstrak kulit rambutan secara oral menunjukkan pengurangan akumulasi lipid di hati dan pengurangan *Malondialdehyde* (MDA) dengan menghambat ekspresi *Peroxisome Proliferator Activating Receptor* γ (PPARγ). Hal ini menunjukkan bahwa kulit rambutan memiliki potensi untuk

mencegah kerusakan hati akibat stres oksidatif (Setyawati *et al*., 2015). Sikder *et al*. (2013) melaporkan aktivitas antioksidan, sitotoksik, trombolitik dan penstabil membran dari ekstrak metanol daun *Nephelium lappaceum* L., *Pandanus foetidus*, *Ludwigia repens* dan seluruh tanaman *Adiantum philippens* menggunakan aktivitas penangkapan radikal DPPH. Studi ini menunjukkan aktivitas penangkapan radikal bebas tertinggi untuk *Nephelium lappaceum* L.. Dalam percobaan lain, Sun *et al*. (2011) mengisolasi antosianin dari pericarp menggunakan etanol 80% dan asam asetat 1% dan melaporkan aktivitas antioksidan dari antosianin yang diisolasi menggunakan uji daya pereduksi, peroksidasi lipid dan DPPH, anion superoksida dan radikal hidroksil. Hasilnya menunjukkan aktivitas antioksidan dari antosianin.

Tabel 5. Daftar Tes Antioksidan yang Dilakukan pada Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)

Bagian	Pelarut	TPC	Uji Antioksidan	ABTS* (IC50)	FRAP*	DPPH* (IC50)	% Aktivitas
Peel	*Ethanol*	213.76 [a]	FRAP DPPH *OH scavenging* *Lipid Peroxidation* *Nitrite scavenging*	-	-	3,55 [f]	-
Pulp	*Aqueous*	223.75 [c]	DPPH FRAP *Metal Chelating*	-	96.85 [h]	-	3.39
Pulp	*Ethanol*	-	H2O2 *scavenging assay*	-	-	-	25
Peel	*Aqueous*	457.0 [a]	ABTS FRAP	38.24 [f]	0.203 [i]	-	-
Peel	*Ethanol*	487.67 [a]	ABTS DPPH *Lipid oxidation inhibition*	-	-	-	92.50 73.73 91.74
Peel	*Methanol* *Petroleum ether* *Chloroform* *Ethyl acetate* *Aqueous*		ABTS FRAP	0.76 [f] 6.98 [f] 0.76 [f] 0.77 [f] 0.52 [f] (Binja)	864.53 [j] 132.29 [j] 883.76 [j] 1424.9 [j] 328.31 [j] (Aceh)	-	-
Peel	*Ethanol*	244.00 [a]	DPPH	-	-	24.99 [f]	95.73
	Aqueous	49.92 [a]				144.59 [f]	80.25
Seed	*Ethanol*	27.1 [a]				-	1.67

	Aqueous	7.93 [a]				-	1.90
Peel	*Methanol*	12.68 [d]	ABTS FRAP	54.09 g	66.05 k	46.38 [g]	
Seed	*Methanol*	0.12 [d]	DPPH	0.32 g	0.39 k	0.11 [g]	
Peel	*Hydroalcoholic*	23.98 [e]	ABTS FRAP DPPH	651.70 [f]	1407.81 [l]	9.72 [f]	94.22 90.82
Peel	*Acidic* 1% *Alkaline* 1% *Aqueous* *Ethanol* *Hydroethanolic* 60%	231 [a] 262 [a] 280 [a] 208 [a] 340 [a]	ABTS DPPH	-	-	-	-
Peel	*Ethanol* 80%	397.06 [a]	DPPH *Nitric oxide scavenging* *β-carotene*	-	-	8.87 [f]	- 64.88 98.19

Keterangan: [a] Dalam mg *gallic acid equivalents* (GAE) per g; [c] dalam µg *gallic acid equivalents* (GAE) per g; [d] dalam g *gallic acid equivalents* (GAE) per seratus g; [e] dalam mg per ml; [f] dalam µg per ml; [g] dalam g *trolox equivalents* (TE) per seratus g desimeter; [h] dalam µg *trolox equivalent antioxidant capacity* (TEAC) per g; [i] dalam *gallic acid equivalents* (GAE) per ml; [j] dalam µg per mg; [k] dalam g ekivalen ion besi (II) per seratus gram desimeter; [l] dalam µmol per L. *Singkatan: ABTS: 2,20 -azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt; DPPH: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl; FRAP: ferric reducing antioxidant power; TPC: total phenolic compound.

Sumber : (Tsong *et al*., 2021)

3) Aktivitas antimikroba

Aktivitas antimikroba buah rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap mikroorganisme yang berbeda ditunjukkan pada **Tabel 6**. Pertumbuhan *Multi-drugs Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) terhambat bila diberi perlakuan dengan ekstrak metanol kulit buah rambutan (MIC = 0,4 mg/ml) dan ekstrak etanol kulit buah rambutan (MIC= 0,98-1,95 mg/ml) (Rostinawati *et al*., 2018); (Tadtong *et al*., 2011). Selain itu, ekstrak kulitnya juga menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap mikroorganisme lain seperti ragi *Candida* sp., sedangkan ekstrak daun menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap *multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa* (Phuong *et al*., 2020); (Sulistiyaningsih *et al*., 2018). Sebagian besar penelitian menggunakan ekstrak metanol kulit buah rambutan tidak mengamati efek penghambatan terhadap *Escherichia coli* (*E. coli*) (Sekar *et al*., 2014). Namun, efek penghambatan terdeteksi pada *E. coli* ketika diobati dengan ekstrak etanol kulit buah rambutan dengan zona penghambatan 15 mm (Tadtong *et al*., 2011).

Aktivitas antibakteri diamati berkorelasi dengan kandungan fenolik. Ekstrak metanol kulit mengandung TPC yang lebih tinggi, sehingga memiliki aksi penghambatan yang lebih kuat daripada ekstrak biji (Tsong *et al*., 2021). Hal ini dikarenakan komponen bioaktif seperti flavonoid, tanin, dan triterpenoid terdapat pada kulitnya tetapi tidak pada bijinya. Senyawa bioaktif seperti geraniin, asam ellagic, rutin, quercetin, dan corilagin dalam kulit rambutan kemungkinan besar berkontribusi pada sifat antimikroba (Phuong *et al*., 2020). Meskipun demikian, beberapa aktivitas antimikroba dapat dideteksi dalam ekstrak biji (Bhat & Al-daihan, 2014). Ekstrak biji dengan kandungan protein menunjukkan aktivitas antibakteri pada *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, dan *S. aureus*. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri tidak hanya bergantung pada kandungan fenolik, tetapi juga pada kandungan proteinnya.

Tabel 6. Daftar Tes Antimikroba yang dilakukan pada Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)

Bagian	Aktivitas Antimikroba	MIC (mg/ml)	Zona Hambat (mm)
	Staphylococcus aureus	0.5	27
	Bacillus cereus	1.0	14
	Proteus vulgarius	1.0	15
Peel	*Salmonella typhi*	0.5	26
	Bacillus subtilis	1.0	15
	Escherichia coli	1.0	15
	Candida lipolytica	0.5	30
	Pseudomonas aeruginosa	62.5	7.75
	Vibrio cholera	15.6	17.25
Peel	*Enterococcus faecalis*	15.6	11.75
	Enterococcus faecalis	31.2	8.50
	Staphylococcus epidermidis	2.0	16.50
Peel	*Staphylococcus aureus*	-	20.2
	Methicillin-resistant S. aureus (MRSA)	-	19.2
	Streptococcus mutans	-	8.5
Peel	*Streptococcus pyogenes*	-	10
	Staphylococcus aureus	-	12
Seed	*Streptococcus pyogenes*	15	12
	Bacillus subtilis	-	12
	Staphylococcus aureus	-	13
	Escherichia coli	-	6.5
	Pseudomonas aeruginosa	-	10

Peel	*Escherichia coli*	-	14
	Klebsiella pneumonia	-	13
	Proteus vulgarius	-	15
	Aspergillus fumigatus	-	15
Peel	*Methicillin-resistant S. aureus (MRSA)*	-	23.4
Leaf	*Pseudomonas aeruginosa multi-resistant*	-	20.53

Sumber : (Tsong *et al*., 2021)

4) Aktivitas antidiabetes

Penggunaan etnomedis rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) sebagai tanaman obat antidiabetes telah divalidasi dalam beberapa studi eksperimental. Thinkratok *et al*. (2014) melaporkan aktivitas penghambatan α-amilase dan α-glukosidase dari ekstrak etanol kulit buah rambutan. Hal ini menunjukkan bahwa kulit rambutan berguna dalam pengobatan diabetes mellitus tipe 2. Selain itu, ekstrak etanol yang diperkaya geraniin menghambat aldol reduktase, enzim kunci dalam jalur poliol dan mencegah pembentukan produk akhir glikasi lanjutan hingga tingkat 43% (Palanisamy *et al*., 2011).

Dalam sebuah penelitian, Chung *et al*. (2014) mengisolasi geraniin dari kulit rambutan menggunakan HPLC diikuti oleh evaluasi dalam memperbaiki sindrom metabolik yang diinduksi diet pada tikus. Pengobatan in vivo geraniin selama empat minggu pada 50 mg/kg menunjukkan potensi terapeutik yang signifikan untuk mengurangi disfungsi metabolik yang diinduksi obesitas dengan aman. Muhtadi *et al*. (2016) melaporkan aktivitas antidiabetes dan antihiperkolesterolemia dari ekstrak etanol kulit buah *N. lappaceum* dan *Durio zibethinus*. Aktivitas antidiabetes dipelajari pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan dan aktivitas antihiperkolesterolemia dinilai dengan memperkirakan kolesterol yang diperoleh hewan saat diberi diet tinggi lemak. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak kulit *N.*

lappaceum dan *D. zibethinus* memiliki aktivitas antidiabetes dan antihiperkolesterolemia yang signifikan pada dosis 125 hingga 500 mg/kg.

5) Aktivitas antikanker

Aktivitas antikanker ekstrak metanol varietas merah dan kuning *N. lappaceum* terhadap sel kanker payudara (MDA-MB-231), sel kanker serviks (HeLa) dan sel kanker osteosarcoma (MG-63) dipelajari oleh Khaizil *et al*. (2013). Hasilnya menunjukkan aktivitas yang menjanjikan terhadap sel kanker payudara dan sel kanker osteosarcoma dengan masing-masing nilai IC_{50} adalah 5,42±1,67 g/ml dan 6,97±1,02 g/ml. Namun, ekstrak kedua varietas tidak menunjukkan aktivitas antiproliferatif terhadap HeLa. Dalam penelitian lain, ekstrak metanol dari biji dan kulit buah rambutan diuji aktivitas sitotoksiknya terhadap sel karsinoma mulut manusia (CLS-354). Kedua ekstrak menunjukkan sitotoksisitas yang lemah terhadap sel CLS-354 dan mengurangi viabilitas *Peripheral Blood Mononuclear Cells* (PBMC) manusia. Karena aktivitasnya sebagai antioksidan dan efek sitotoksik, rambutan dapat dieksplorasi sebagai agen kemo-preventif (Chung *et al*., 2014).

2.4 Senyawa Fenolik

2.4.1 Definisi

Senyawa fenolik adalah kelas besar dari metabolit sekunder yang diproduksi oleh tanaman, elemen umumnya adalah cincin aromatik yang terhubung ke setidaknya satu gugus hidroksil. Fenol terdiri dari senyawa sederhana dengan berat molekul rendah serta polimer yang sangat kompleks dengan massa di atas 20.000 Da (Kołton *et al*., 2022). Ribuan senyawa fenolik yang berbeda terdapat pada tanaman dan jumlahnya terus bertambah. Senyawa fenol dapat mengalami glikosilasi, asilasi, atau metilasi, yang mengubah sifat kimia dan

aktivitas biologisnya (Cheynier *et al*., 2013). Senyawa tersebut penting untuk pertumbuhan dan reproduksi tanaman, serta melindungi tanaman dari hama dan predator. Selanjutnya, berkontribusi pada warna dan karakteristik sensorik sayuran dan buah-buahan (Vuolo *et al*., 2019). Fenol dengan berat molekul yang lebih rendah dapat mudah menguap dan memiliki bau. Senyawa fenolik berkisar dalam warna dari putih ke kuning dan dari merah ke biru dan ungu (Cheynier *et al*., 2013).

Senyawa fenol memiliki banyak sifat kimia yang menarik. Fenol memiliki peran kunci dalam berbagai sifat biologis dan farmakologis seperti anti-inflamasi, antikanker, antimikroba, antialergi, antivirus, antitrombotik, hepatoprotektif, aditif makanan, molekul sinyal dan banyak lagi (Kumar & Goel, 2019). Radikal bebas yang terbentuk dari fenol juga relatif berumur panjang dan elektron bebas terdelokalisasi. Beberapa dari senyawa fenolik adalah antioksidan yang sangat baik, dapat dioksidasi, memiliki kemampuan untuk mengkelat ion logam, dan menunjukkan sifat asam lemah. Gugus hidroksil dari senyawa fenolik merupakan pendonor hidrogen yang baik (Cheynier *et al*., 2013).

2.4.2 Struktur dan Klasifikasi

Struktur senyawa fenolik terdiri dari cincin aromatik dengan satu atau lebih substituen hidroksil. Fenol berkisar dari molekul fenolik dasar hingga senyawa polimer. Senyawa fenolik paling banyak terjadi secara alami sebagai konjugat dengan mono- dan polisakarida yang berasosiasi dengan satu atau lebih gugus fenolik. Selain itu, senyawa tersebut juga dapat dikaitkan dengan ester dan metil ester (Del Rio *et al*., 2013). Karena keragaman strukturnya, ada berbagai macam senyawa fenolik yang terdapat di alam. Saat ini, terdapat sekitar 8000 struktur senyawa fenolik yang telah diidentifikasi (Vuolo *et al*., 2019).

Senyawa tersebut dapat dikategorikan ke dalam beberapa kelas seperti yang ditunjukkan pada **Tabel 7**.

Tabel 7. Kategori Senyawa Fenolik pada Tumbuhan

Kelas	Struktur
Simple phenolics, benzoquinones	C6
Hydroxybenzoic acids	C6–C1
Hydroxycinnamic acids, phenylpropanoids	C6–C3
Acetophenones, phenylacetic acids	C6–C2
Xanthones	C6–C1–C6
Stilbenes, anthraquinones	C6–C2–C6
Flavonoids, isoflavonoids	C6–C3–C6
Lignans, neolignans	$(C6–C3)_2$
Lignins	(C6–C3)n
Condensed tannins (proanthocyanidins or flavolans)	(C6–C3–C6)n

Sumber : (Vuolo *et al*., 2019)

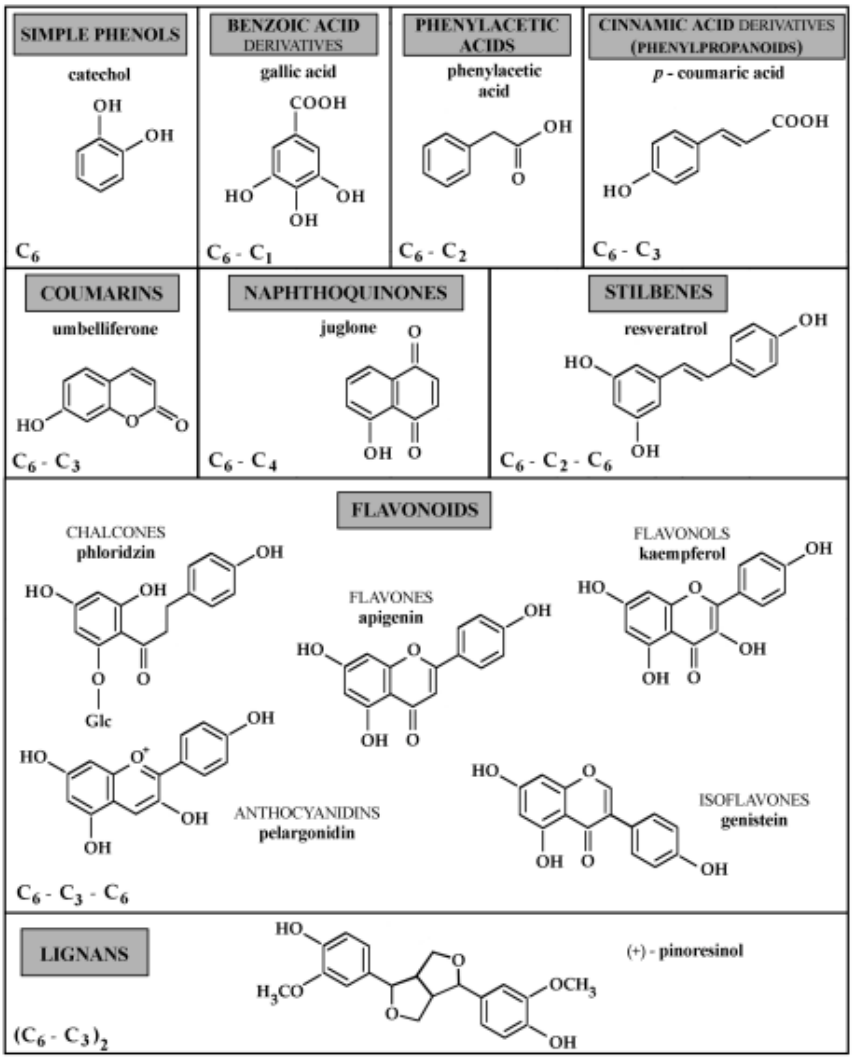
Ada beberapa cara untuk mengklasifikasikan senyawa fenolik dengan mempertimbangkan sifat kimianya, seperti jumlah cincin aromatik, jumlah karbon dalam kerangka, jumlah gugus hidroksil, kelarutan, dan lain-lain. Salah satu metode klasifikasi disajikan pada **Tabel 8** dan **Gambar 5**, berdasarkan jumlah cincin aromatik, diikuti oleh kerangka karbon, dan struktur kimia dasar (Kołton *et al*., 2022).

Tabel 8. Klasifikasi Senyawa Fenolik

Nomor cincin aromatik	Kerangka Karbon	Kelompok	Sub kelas	Contoh
Satu	C6	*Simple phenols*		*Thymol, resorcinol, orcinol*
	C6-C1	*Benzoquinones*		
		Phenolic acids		*gallic acid, salicylic acid, syringic acid, protocatechuic acid, p-hydroxybenzoic acid*
		Phenolic aldehydes		*vanillin, syringaldehyde, phydroxybenzaldehyde*
	C6-C2	*Acetophenones*		*2-hydroxyacetophenone*
		Phenylacetic acids		*2-hydroxyphenylacetic acid*
	C6-C3	*Hydroxycinnamic acids*	*Cinnamic acids, cinnamyl aldehydes, cinnamyl alcohols*	*caffeic acid, cinnamic acid, p-coumaric acid, ferulic acid, sinapic acid, 5-hydroxyferulic acid,*

		Coumarins	*coumarins, isocoumarins*	*chlorogenic acid umbelliferone, aesculetin, scopoletin*
		Phenyl propenes		
		Chromones		
	C6-C4	*Naphthoquinones*		*plumbagin, alkannin, lawsone, juglone*
	C6-C1-C6	*Xanthones*		*α-mangostin*
	C6-C2-C6	*Stilbenes*		*resveratrol*
		Anthraquinones		*emodin, physcion, catenarin, rhein*
	C6-C3-C6	*Flavonoids*	*flavanones, flavones, flavonols, dihydroflavonols, flavan-3-ols, flavan-4-ols, flavan-3,4-diols (leucoanthocyanidins), anthocyanidins*	*naringenin, taxifolin, leucodelphinidin, catechin, kaempferol, quercetin, pelargonidin, cyanidin, delphinidin*
Dua		*Isoflavonoids*	*isoflavans, isoflavones, isoflavanones, isoflav-3-enes, isoflavanols, rotenoids, coumestanes, 3-arylcoumarins, coumaronochromenes, coumaronochromones, pterocarpans*	*genistein, daidzein, glycitein*
		Neoflavonoids others	*4-arylcoumarins, 3,4-dihydro-4-arylcoumarins, neoflavenes 2'-hydroxychalcones, 2'-OH-dihydrochalcones, 2'-OH-retrochalcone, aurones, auronols*	*phloridzin, aureusidin*
	$(C6-C3)_2$	*Lignans*	*arylnaphthalenes, aryltetralin, dibenzylbutanes, dibenzylbutyrolactones, furans, and furofurans*	*(+)-pinoresinol, (+)-sesamin, (–)-plicatic acid*
	(C6)n	*Catechol melanins*		
	(C6-C3)n	*Lignins*		
Tiga atau lebih	$(C6-C3-C6)_2$	*Biflavonoids*		*amentoflavone, ochnaflavone, ginkgetin*
	(C6-C3-C6)	*Condensed tannins*		

Sumber : (Kołton *et al*., 2022)

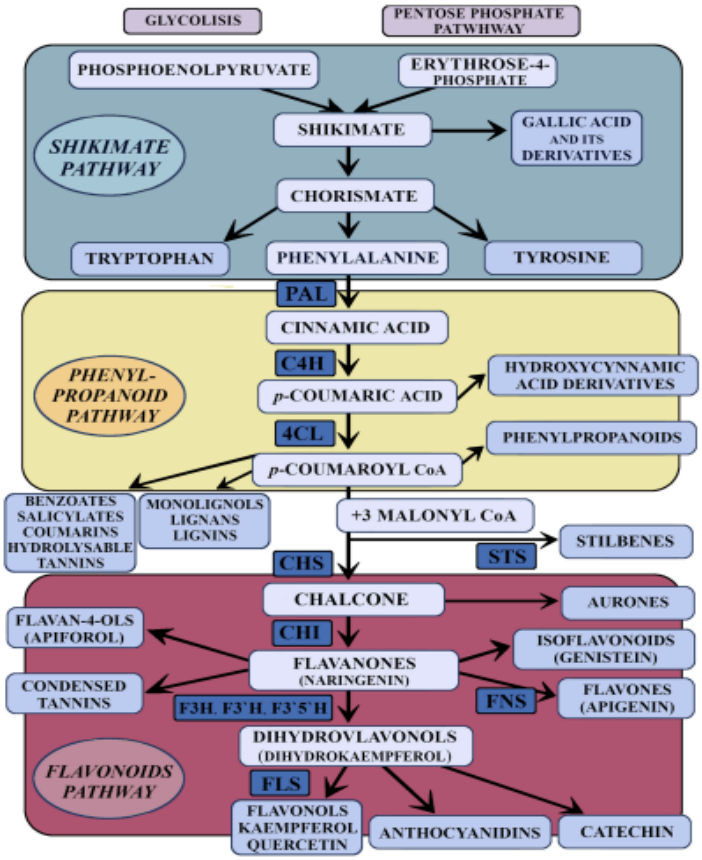


Gambar 5. Struktur Senyawa Fenolik (Kołton *et al*., 2022)

2.4.3 Biosintesis

Rute biosintetik metabolisme fenolik berasal dari metabolisme primer yaitu glikolisis, pembentukan asetil-KoA, dan jalur pentosa fosfat. Fosfoenolpiruvat dari glikolisis dan eritrosa-4-fosfat dari siklus pentosa fosfat menghasilkan asam shikimat melalui jalur shikimat. Jalur terakhir menghasilkan asam amino aromatik, termasuk L-fenilalanin. Pada tahap ini jalur fenilpropanoid dimulai, menghasilkan pembentukan p-coumaroyl CoA. Senyawa ini digunakan untuk produksi fenilpropanoid dan monolignol. Setelah kondensasi dengan tiga molekul asam malonat, membentuk senyawa fenolik yang lebih kompleks seperti stilben atau flavonoid. Senyawa dari jalur lain,

seperti jalur mevalonat, dapat berpartisipasi dalam sintesis beberapa fenolat (Cheynier *et al*., 2013); (Kołton *et al*., 2022).



Gambar 6. Skema Biosintesis Senyawa Fenolik pada Tumbuhan. Singkatan: PAL – *phenylalanine ammonia lyase*, C4H - *cinnamate-4-hydroxylase*, 4CL - *coumarate CoA ligase*, STS - *stilbene synthase*, CHS - *chalcone synthase*, CHI - *chalcone isomerase*, FNS - *flavone synthase*, F3H - *flavanone 3-hydroxylase*, F3′H - *flavonoid 3'hydroxylase*, F3′5′H - *flavonoid 3'5' hydroxylase*, FLS - *flavonol synthase* (Kołton *et al*., 2022)

2.5 Ekstraksi

2.5.1 Definisi

Ekstraksi adalah suatu cara untuk memisahkan bagian-bagian yang berkhasiat obat dari suatu tumbuhan dengan menggunakan pelarut tertentu melalui prosedur standar (Azwanida, 2015). Ekstraksi dapat didefinisikan sebagai perlakuan bahan tanaman dengan pelarut dimana konstituen obat aktif dilarutkan dan sebagian besar bahan inert tetap tidak larut (Swamy & Akhtar, 2019). Ekstraksi bertujuan untuk memisahkan metabolit tanaman yang larut dari bahan yang tidak larut (residu) sehingga dapat diperoleh senyawa yang diinginkan

(Azwanida, 2015). Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi dikenal sebagai *menstruum* dan bahan inert tidak larut yang tersisa setelah ekstraksi disebut *marc* (Swamy & Akhtar, 2019). Prosedur ekstraksi terdiri dari langkah-langkah berikut: (1) pelarut menembus matriks padat; (2) zat terlarut larut dalam pelarut; (3) zat terlarut berdifusi menjauh dari matriks padat; dan (4) zat terlarut yang diekstraksi dikumpulkan (Zhang *et al*., 2018).

2.5.2 Metode

Terdapat beberapa cara yang dapat digunakan dalam proses pemisahan senyawa alami dari tumbuhan, yaitu metode konvensional dan metode modern. Metode ekstraksi konvensional terdiri dari maserasi, sokletasi, perkolasi, infus, rebusan, digesti, dan *serial exhaustive extraction*. Metode ekstraksi modern terdiri dari *Supercritical* CO_2 *Extraction* (SC–CO_2), *Microwave-Assisted Extraction* (MAE), *Ultrasound-Assisted Extraction* (UAE), *Enzyme-Assisted Extraction* (EAE), *Pressurized Fluid Extraction* (PFE) (Alara *et al*., 2021).

Metode konvensional umumnya dilakukan pada tekanan atmosfer sedangkan metode modern dilakukan pada tekanan dan/atau suhu tinggi (Rasul, 2018). Pada metode ekstraksi konvensional biasanya dibutuhkan pelarut organik dalam jumlah banyak dan durasi ekstraksi yang cukup lama. Dibandingkan dengan metode tradisional, metode ekstraksi modern memiliki banyak manfaat, seperti penggunaan pelarut organik yang lebih sedikit, waktu ekstraksi yang lebih singkat, dan selektivitas yang lebih tinggi (Zhang *et al*., 2018).

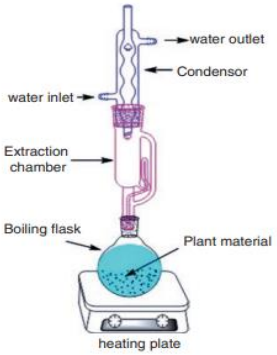
1) Sokletasi

   Sokletasi merupakan metode ekstraksi berkelanjutan yang lebih efektif di mana membutuhkan waktu dan pelarut yang lebih sedikit dibandingkan dengan maserasi atau perkolasi. Namun, kontak yang terlalu lama dengan temperatur tinggi pada proses ekstraksi

soklet akan meningkatkan kemungkinan kerusakan termal (Zhang *et al*., 2018). Dalam metode ini, sampel dibungkus menggunakan kertas saring atau selulosa kuat kemudian dimasukkan ke dalam *thimble*. Proses ekstraksi dimulai ketika pelarut ekstraksi pada labu dipanaskan, menguap ke *thimble* sampel, mengembun di kondensor, dan menetes kembali ke labu (Aziz *et al*., 2021).

Ekstraktor soxhlet terdiri dari tiga bagian (Swamy & Akhtar, 2019):

a. Labu berisi pelarut mendidih.
b. Ekstraktor soxhlet dimana bahan yang akan diekstraksi dikemas. Ekstraktor soxhlet memiliki tabung samping yang membawa uap pelarut dari labu ke kondensor dan tabung *siphon* yang menyedot ekstrak dari ekstraktor soxhlet ke labu.
c. Kondensor dimana uap pelarut mengembun kembali ke dalam pelarut.

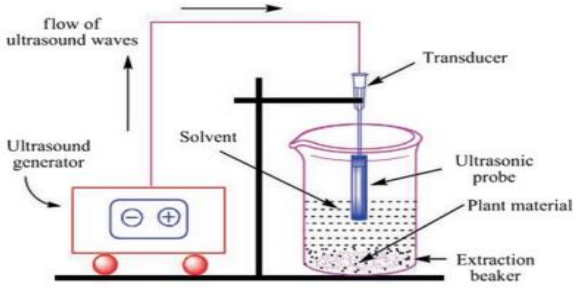


Gambar 7. Bagan Alir Perakitan Ekstraktor Soxhlet (Swamy & Akhtar, 2019)

2) *Ultrasound-Assisted Extraction* (UAE)

Ultrasound-Assisted Extraction (UAE) disebut juga ekstraksi ultrasonik atau sonikasi. UEA melibatkan penggunaan gelombang ultrasonik dengan rentang frekuensi 20-2000 kHz. Efek mekanis kavitasi ultrasonik inilah yang menyebabkan peningkatan kontak permukaan antara pelarut dan sampel, serta peningkatan permeabilitas dinding sel. *Ultrasound* dapat mengubah sifat fisikokimia bahan, menyebabkan dinding sel tanaman pecah, memungkinkan pelepasan senyawa, dan memudahkan pelarut untuk pindah ke sel tumbuhan. Metodenya mudah dan

teknologinya cukup murah, sehingga cocok digunakan untuk ekstraksi fitokimia baik dalam skala kecil maupun besar (Azwanida, 2015). UEA memberikan reproduktifitas tinggi, waktu ekstraksi lebih singkat, jumlah pelarut lebih sedikit, suhu lebih rendah, dan jumlah energi lebih rendah daripada metode modern lainnya (Aziz *et al*., 2021). Kerugian dari metode ini adalah penggunaan energi ultrasonik pada bahan aktif ekstrak dapat menimbulkan efek merugikan berupa terbentuknya radikal bebas dan juga dapat menimbulkan perubahan molekul tanaman yang tidak diinginkan (Swamy & Akhtar, 2019).

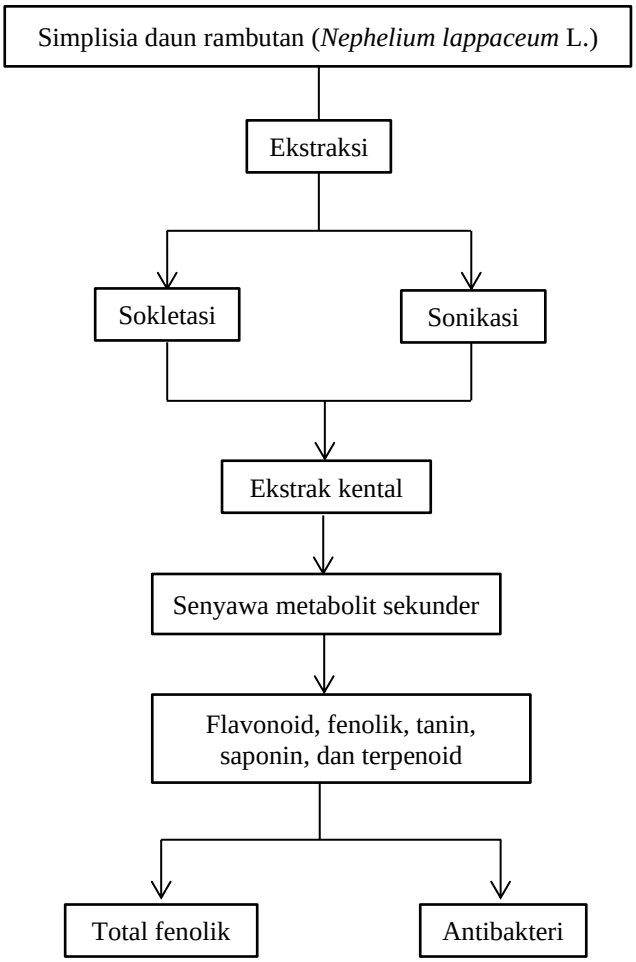


Gambar 8. *Ultrasonic Probe* (Swamy & Akhtar, 2019)

Gambar 9. *Ultrasonic Water Bath* (Aziz *et al*., 2021)

2.6 Kerangka Teori

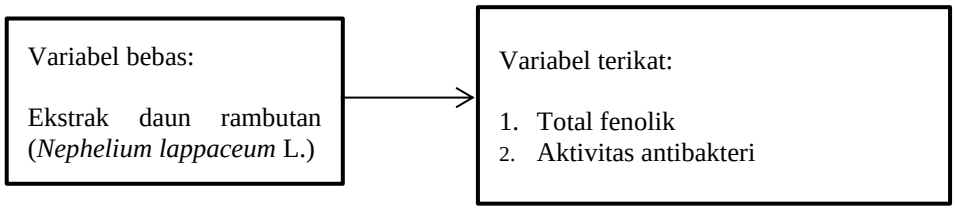
Adapun kerangka teori pada penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 10. Kerangka Teori (Phuong *et al*., 2020); (Tsong *et al*., 2021)

2.7 Kerangka Konsep

Adapun kerangka konsep pada penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 11. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan suatu hipotesis sebagai berikut:

1. H1: Terdapat perbedaan kadar total fenolik ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan sonikasi.

   H0: Tidak terdapat perbedaan kadar total fenolik ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan sonikasi.

2. H1: Terdapat perbedaan aktivitas antibakteri ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan sonikasi.

   H0: Tidak terdapat perbedaan aktivitas antibakteri ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan sonikasi.

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental skala laboratorium. Penelitian dilakukan dengan mengekstraksi daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan sonikasi. Kemudian, dilanjutkan dengan pengukuran total fenolik dan uji aktivitas antibakteri. Pengukuran total fenolik menggunakan metode *Folin-Ciocalteu* untuk menghitung kadar senyawa fenolik pada ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) dan uji aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi cakram untuk mengukur diameter zona hambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung untuk mendeterminasi tanaman. Laboratorium Kimia Farmasi Analisa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk membuat ekstrak daun rambutan. Laboratorium Terpadu Sentra Inovasi Teknologi (LTSIT) Universitas Lampung untuk melakukan uji fitokimia, menghitung kadar total fenolik, dan melakukan uji aktivitas antibakteri ekstrak daun rambutan terhadap *Escherichia coli*.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan November 2022 – Februari 2023.

3.3 Identifikasi Variabel Penelitian

3.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.).

3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah total fenolik dan aktivitas antibakteri.

3.4 Definisi Operasional

Tabel 9. Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Variabel bebas: Ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)	Ekstrak kental yang diperoleh dari hasil ekstraksi daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) menggunakan metode sokletasi dan sonikasi	-	1. Ekstrak kental daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) metode sokletasi 2. Ekstrak kental daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) metode sonikasi	Kategorik
2.	Variabel terikat: Total fenolik	Kadar total senyawa fenolik yang ditemukan pada ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)	Menggunakan metode *Folin-Ciocalteu* untuk menghitung kadar senyawa fenolik pada ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.)	Kadar total fenolik (mg GAE/g)	Rasio
3.	Variabel terikat: Aktivitas antibakteri	Kemampuan ekstrak daun rambutan (*Nephelium*	Menggunakan metode difusi cakram untuk mengukur	Diameter zona hambat (mm)	Rasio

	lappaceum L.) dalam menghambat pertumbuhan suatu bakteri	diameter zona hambat di sekitar kertas cakram dengan alat ukur penggaris

3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah jas lab, masker, *handscoon, beaker glass*, gelas ukur, labu ukur, labu alas bulat, batang pengaduk, erlenmeyer, corong, rak dan tabung reaksi, neraca analitik, gunting, kertas saring, kertas perkamen, aluminium foil, plastik wrap, blender, pipet volume, pipet tetes, tip, mikro pipet, kapas lidi steril, jarum ose, cawan petri, lampu bunsen, korek api, pinset, penggaris, ekstraktor soxhlet, *ultrasonic bath*, *rotary evaporator*, autoklaf, inkubator, oven, *laminar air flow*, dan spektrofotometer UV-Vis.

3.5.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.), methanol 80%, aquades, HCl encer, HCl pekat, H_2SO_4 pekat, pereaksi *Mayer*, pereaksi *Wagner*, serbuk zink, $FeCl_3$ 5%, asam asetat glasial 5%, $NaNO_2$ 5%, kloroform, asam galat, reagen *Folin-Ciocalteu*, Na_2CO_3 7,5%, media NA (*Nutrient Agar*), media TSB (*Trypticase Soy Broth*), *NaCl* 0,9%, larutan standar 0,5 *Mc Farland*, DMSO (*Dimethylsulfoxid*e) 5%, antibiotik amoxicillin, dan biakan bakteri *Escherichia coli*.

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman dilakukan untuk memastikan bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian adalah tanaman rambutan (*Nephelium lappaceum* L.). Determinasi dilakukan di Laboratorium

Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.

3.6.2 Preparasi Sampel

Sampel penelitian ini adalah daun rambutan yang diambil dari Desa Hajimena, Kecamatan Natar, Lampung Selatan. Daun rambutan dicuci di bawah air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang menempel. Lalu, potong kecil-kecil dan jemur di bawah sinar matahari sambil ditutup dengan kain hitam sampai daunnya kering yang ditandai dengan daun yang mudah dipatahkan. Daun rambutan kering kemudian digiling menggunakan blender hingga menjadi serbuk (Alina *et al*., 2017).

3.6.3 Pembuatan Ekstrak

1) Metode sokletasi

   Sebanyak 30 gram serbuk simplisia daun rambutan dibungkus menggunakan kertas saring, diikat dengan benang, dimasukkan ke *thimble* soklet, dan ditambahkan 210 ml pelarut metanol 80% ke dalam labu. Lalu, dilakukan sokletasi hingga tetesan siklus tidak berwarna lagi. Hasil sokletasi disaring dengan kertas saring dan dimasukkan ke labu erlenmeyer. Setelah filtrat terkumpul, dilakukan pemekatan dalam *rotary evaporator* pada suhu 50^{o}C untuk memperoleh ekstrak kental dan ditentukan persentase rendemennya (Rahman *et al*., 2017).

2) Metode sonikasi

   Serbuk simplisia daun rambutan ditimbang dan direndam dalam pelarut metanol 80% dengan perbandingan 1:7 selama 10 menit pada suhu kamar menggunakan *ultrasonic bath*. Setelah proses sonikasi selesai, hasilnya disaring menggunakan kertas saring dan dimasukkan ke labu erlenmeyer. Setelah filtrat terkumpul, dilakukan pemekatan dalam *rotary evaporator* pada suhu 50^{o}C

untuk memperoleh ekstrak kental dan ditentukan persentase rendemennya (Mendez-Flores *et al*., 2018).

3.6.4 Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan untuk mengetahui apakah ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) memiliki metabolit sekunder yang aktif dengan menggunakan prosedur standar (Perumal *et al*., 2021).

1) Uji saponin

   Uji forth: Sebanyak 1 ml ekstrak dimasukkan ke tabung reaksi. Kemudian, ditambahkan 2 ml aquades lalu kocok hingga homogen. Adanya senyawa saponin dapat diindikasikan dengan terbentuknya buih atau lapisan busa (Perumal *et al*., 2021).

2) Uji alkaloid

   a. Uji mayer

      Sebanyak 1 ml ekstrak dimasukkan ke tabung reaksi, kemudian direaksikan dengan 5 tetes reagen *Mayer* di sepanjang sisi tabung reaksi. Terbentuknya warna kuning atau endapan berwarna putih mengindikasikan adanya senyawa alkaloid (Shaikh & Patil, 2020).

   b. Uji wagner

      Sebanyak 1 ml ekstrak dimasukkan ke tabung reaksi, kemudian direaksikan dengan 5 tetes reagen *Wagner* di sepanjang sisi tabung reaksi. Adanya senyawa alkaloid dapat diindikasikan dengan terbentuknya warna kemerahan atau endapan berwarna coklat (Shaikh & Patil, 2020).

3) Uji flavonoid

   a. Uji pew

      Sebanyak 1 ml ekstrak dan 100 mg serbuk zink dimasukkan ke tabung reaksi. Kemudian, ditambahkan 8 ml H_2SO_4 pekat.

Terbentuknya larutan bewarna merah mengindikasikan adanya senyawa flavonoid (Shaikh & Patil, 2020).

b. Uji zinc-hydrochloride reduction

Sebanyak 1 ml ekstrak dan serbuk zink secukupnya dimasukkan ke tabung reaksi. Kemudian, ditambahkan 10 tetes HCl pekat. Adanya senyawa flavonoid dapat diindikasikan dengan terbentuknya warna magenta (Shaikh & Patil, 2020).

4) Uji fenolik

a. Uji besi klorida

Sebanyak 1 ml ekstrak dimasukkan ke tabung reaksi. Kemudian, ditambahkan 1 tetes larutan $FeCl_3$ 5%. Terbentuknya warna hijau tua atau hitam kebiruan mengindikasikan adanya senyawa fenolik (Shaikh & Patil, 2020).

b. Uji asam ellagic

Sebanyak 1 ml ekstrak direaksikan dengan 10 tetes asam asetat glasial 5%. Kemudian, ditambahkan 10 tetes larutan $NaNO_2$ 5%. Adanya senyawa fenolik dapat diindikasikan dengan larutan menjadi keruh atau terbentuknya endapan berwarna coklat (Shaikh & Patil, 2020).

5) Uji tanin

Uji braymer's: Sebanyak 1 ml ekstrak dan 3 ml aquades dimasukkan ke tabung reaksi. Kemudian, ditambahkan 3 tetes $FeCl_3$ 5%. Adanya senyawa tanin dapat diindikasikan dengan munculnya warna biru sampai hijau (Shaikh & Patil, 2020).

6) Uji fitosterol

Uji Salkowski: Sebanyak 1 ml ekstrak dimasukkan ke tabung reaksi. Kemudian, ditambahkan 5 tetes H_2SO_4 pekat. Adanya

senyawa fitosterol dapat diindikasikan dengan munculnya warna merah di lapisan bawah (Shaikh & Patil, 2020).

7) Uji terpenoid dan steroid

Uji liebermann-bouchard: Sebanyak 1 ml ekstrak dimasukkan ke tabung reaksi, kemudian direaksikan dengan 2 ml kloroform dan 5 tetes reagen *Liebermann-bouchard* di sepanjang sisi tabung reaksi. Adanya senyawa terpenoid dapat diindikasikan dengan munculnya warna coklat kemerahan. Sedangkan bila terbentuk warna violet menjadi biru atau hijau mengindikasikan adanya steroid (Perumal *et al*., 2021).

3.6.5 Pengukuran Total Fenolik

Uji total fenolik dilakukan untuk mengetahui berapa kandungan total fenolik yang terdapat pada ektrak daun rambutan menggunakan metode *Folin-Ciocalteu* sesuai dengan yang telah dilakukan oleh (Rahman *et al*., 2021) dengan beberapa modifikasi.

1) Pembuatan reagen

a. Pembuatan larutan induk asam galat (100 ppm)

Sebanyak 10 mg asam galat dicampur dengan 0,5 ml etanol *pro analysis*, kemudian ditambahkan aquades sampai mencapai volume 100 ml.

b. Pembuatan larutan Na_2CO_3 7,5%

Sebanyak 7,5 g Na_2CO_3 dicampur dengan 80 ml aquades, kemudian campuran dididihkan dan dibiarkan terus mendidih sampai bubuk Na_2CO_3 larut seluruhnya. Setelah itu, campuran tersebut didiamkan selama 24 jam, disaring, dan ditambahkan aquades hingga volumenya mencapai 100 ml.

2) Analisis kadar total fenolik menggunakan spektrofotometer UV-Vis

a. Penentuan panjang gelombang maksimal (λmaks)

Sebanyak 300 µl larutan asam galat dimasukkan ke labu ukur 10 ml dan ditambahkan 0,5 ml reagen *Folin-Ciocalteu*. Lalu, ditambahkan 2 ml larutan Na_2CO_3 7,5%, ditambahkan 5 ml aquades, dan diinkubasi pada suhu kamar selama 60 menit. Setelah 60 menit, larutan ditambah aquades sampai tanda batas dan digojog hingga homogen. Absorbansi kemudian diukur pada panjang gelombang 600-800 nm dengan interval 0,5 nm.

b. Penentuan kurva baku asam galat

Untuk menentukan kurva baku, dibuat larutan asam galat dengan konsentrasi 1, 2, 3, 4, dan 5 ppm. Masing-masing larutan ditempatkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan 0,5 ml reagen *Folin-Ciocalteu*. Setelah itu, ditambahkan 2 ml larutan Na_2CO_3 7,5%, ditambahkan 5 ml aquades, dan diinkubasi pada suhu kamar selama 60 menit. Setelah 60 menit, larutan ditambah aquades sampai tanda batas dan digojog hingga homogen. Semua larutan diukur absorbansinya pada panjang gelombang absorbansi maksimum, kemudian kurva kalibrasi dibuat untuk menggambarkan hubungan antara konsentrasi asam galat (dalam ppm) dengan nilai absorbansi.

c. Penetapan kadar total fenolik

Sebanyak 50 mg ekstrak daun rambutan dilarutkan dengan pelarut metanol 80% sampai volume 50 ml. Pipet 200 µl larutan ekstrak lalu dimasukkan ke labu ukur 10 ml dan ditambahkan 0,5 ml reagen *Folin-Ciocalteu*. Kemudian, ditambahkan 2 ml larutan Na_2CO_3 7,5%, ditambahkan 5 ml aquades, dan diinkubasi pada suhu kamar selama 60 menit. Setelah 60 menit, larutan ditambah aquades sampai tanda

batas dan digojog hingga homogen. Absorbansi larutan ekstrak ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang absorbansi maksimum. Pengukuran total fenolik dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan.

3.6.6 Uji Aktivitas Antibakteri

1) Sterilisasi alat dan bahan

   Alat yang akan digunakan dalam penelitian dicuci dan dikeringkan, lalu dibungkus dengan aluminium foil. Kemudian alat dan bahan (kecuali esktrak daun rambutan dan biakan bakteri) disterilkan menggunakan autoklaf bertekanan 1 atm pada suhu 121^{o}C selama 15 menit atau dengan menggunakan oven pada suhu 170^{o}C selama ± 2 jam agar tidak terkontaminasi dengan mikroba lain. Sedangkan untuk alat-alat gelas, jarum ose, dan pinset disterilkan dengan memanaskannya di atas lampu bunsen (Alina *et al*., 2017).

2) Pembuatan media *Nutrient Agar* (NA)

   Sebanyak 23 g NA dicampur dengan 1 liter aquades. Media dipanaskan di atas *hot plate* sampai homogen. Media disterilisasi selama 15 menit menggunakan autoklaf pada suhu 121^{o}C. Setelah itu, didiamkan hingga suhu menjadi 50^{o}C. Lalu, tuangkan 20 ml media ke dalam cawan petri. Kemudian, tutup cawan petri dengan alumunium foil dan tunggu hingga media memadat (Alina *et al*., 2017).

3) Peremajaan bakteri

   Siapkan media NA yang sudah dibuat. Panaskan ose hingga berwarna merah, lalu tunggu hingga tidak terlalu panas. Buka tabung reaksi yang berisi stok kultur bakteri dan gunakan lampu bunsen untuk memanaskan mulut tabung. Ambil biakan bakteri

Escherichia coli dari stok kultur menggunakan ose. Panaskan cawan petri yang berisi media NA menggunakan lampu bunsen. Lalu, goreskan bakteri dari ose secara zig-zag ke media NA. Sterilkan kembali mulut tabung reaksi dan cawan petri menggunakan lampu bunsen. Kemudian, inkubasi cawan petri dalam inkubator pada suhu 37^{o}C selama 24 jam (Rumaolat, 2020).

4) Pembuatan inokulum bakteri

Siapkan inokulum dengan mengambil 1 koloni bakteri *Escherichia coli* yang telah diremajakan dengan menggunakan ose steril ke dalam tabung yang berisi 5 ml *Tryptic Soy Broth* (TSB). Kemudian, inkubasi dalam inkubator pada suhu 37^{o}C selama 2 jam (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012).

5) Pembuatan larutan *Mc Farland*

Sebanyak 0,5 ml larutan $BaCl_2$ 1% ditambahkan dengan 9,95 ml H_2SO_4 1% dan dikocok hingga homogen untuk kemudian dibandingkan dengan suspensi bakteri (Fatisa, 2013).

6) Pembuatan suspensi bakteri

Untuk membuat suspensi bakteri *Escherichia coli*, sebanyak 300 µl inokulum bakteri diambil dengan menggunakan mikropipet dan disuspensikan ke dalam tabung yang berisi 5 ml *Tryptic Soy Broth* (TSB). Kemudian, bandingkan sampai kekeruhannya sesuai dengan standar kekeruhan larutan *Mc Farland*. Nilai larutan baku 0,5 *Mc Farland* sebanding dengan 1 x 10^8 CFU/ml suspensi bakteri (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012).

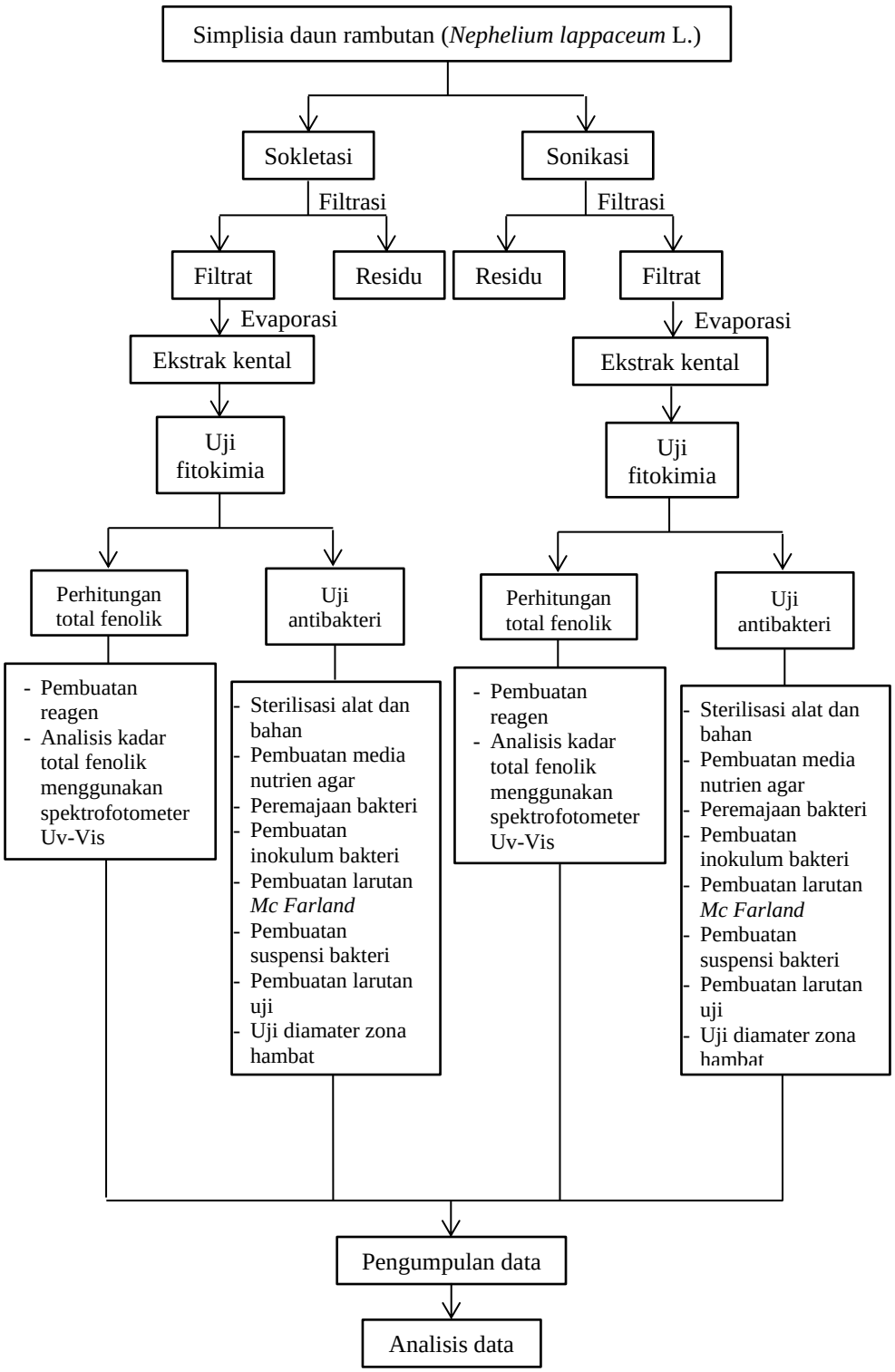
7) Pembuatan larutan uji

Penelitian ini menggunakan seri konsentrasi ekstrak daun rambutan yang dilarutkan dengan *Dimethylsulfoxid*e (DMSO) 5%. Ekstrak daun rambutan dengan kosentrasi 0,125 mg/ml dibuat dengan melarutkan 0,125 mg ekstrak dalam 1 ml DMSO 5%, ekstrak daun rambutan konsentrasi 0,25 mg/ml dibuat dengan melarutkan 0,25 mg ekstrak dalam 1 ml DMSO 5%, ekstrak daun rambutan konsentrasi 0,5 mg/ml dibuat dengan melarutkan 0,5 mg ekstrak dalam 1 ml DMSO 5%, dan ekstrak daun rambutan konsentrasi 1 mg/ml dibuat dengan melarutkan 1 mg ekstrak dalam 1 ml DMSO 5%. Kontrol positif adalah amoksisilin 1 mg/ml dan kontrol negatif adalah pelarut DMSO 5% (Alina *et al*., 2017).

8) Uji diameter zona hambat

Daya hambat ekstrak daun rambutan terhadap *E.coli* dievaluasi menggunakan metode difusi cakram. Tahap yang dilakukan adalah menuangkan 100 µl suspensi bakteri secara aseptis ke atas permukaan media NA dalam cawan petri, lalu ratakan dengan menggunakan alat *glass spreader*. Setelah itu, jenuhkan kertas cakram selama 15 menit dalam ekstrak daun rambutan (0,125 mg/ml; 0,25 mg/ml; 0,5 mg/ml; 1 mg/ml), amoksisilin 1 mg/ml sebagai kontrol positif, dan pelarut DMSO 5% sebagai kontrol negatif. Lalu, tempelkan kertas cakram tersebut ke media NA dalam cawan petri yang telah diberi tanda. Media disimpan dalam inkubator pada suhu 37^{o}C selama 24 jam. Zona hambat pertumbuhan bakteri di sekitar cakram diukur menggunakan penggaris. Uji antibakteri ini dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan. Terdapat empat jenis aktivitas zona hambat antimikroba, yaitu lemah (<5 mm), sedang (5-10 mm), kuat (>10-20 mm), dan sangat kuat (>20-30 mm) (Lestari *et al*., 2021).

3.7 Alur Penelitian



Gambar 12. Diagram Alur Penelitian

3.8 Pengolahan dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

Data yang terkumpul dimasukkan ke dalam tabel, kemudian perangkat lunak *Statistical Packages for Social Science* (SPSS) digunakan untuk menganalisis data tersebut. Prosedur pengolahan data meliputi langkah-langkah berikut (Adiputra *et al*., 2021):

1) *Editing*, yaitu proses untuk menentukan apakah kriteria data yang diperlukan untuk menjawab pertanyaan penelitian memadai dalam hal kelengkapan, konsistensi, dan penerapannya.
2) *Coding*, yaitu proses pengkodean data untuk mengubah data kualitatif menjadi data kuantitatif. *Coding* data diperlukan dalam segala jenis pemrosesan data, baik dilakukan secara manual atau dengan program komputer.
3) *Data entry*, yaitu kegiatan menganalisis data yang telah diberi kode dengan memasukkan data tersebut ke program SPSS.
4) Tabulasi data, yaitu proses membuat penyajian data dalam bentuk tabel sesuai dengan tujuan analisis yang dibutuhkan dalam penelitian.

3.8.2 Analisis Data

3.8.2.1 Analisis Univariat

Analisis univariat adalah analisis yang digunakan untuk melihat sebaran atau gambaran dari variabel penelitian (Ahyar *et al*., 2020). Pada penelitian ini, analisis univariat dilakukan untuk mengetahui nilai rata-rata dan standar deviasi dari masing-masing hasil pengukuran sampel.

3.8.2.2 Analisis Bivariat

Sebelum masuk ke analisis bivariat, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Jika nilai $p>0,05$ maka data berdistribusi normal dan

sebaliknya (Dahlan, 2011). Kemudian, dilakukan analisis bivariat yaitu analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat (Ahyar *et al*., 2020). Pada penelitian ini, analisis bivariat digunakan untuk mengetahui perbedaan kadar total fenolik dan aktivitas antibakteri ekstrak daun rambutan menggunakan metode sokletasi dan sonikasi.

1) Pengukuran total fenolik

   Uji statistik yang digunakan adalah uji T independen (jika distribusi data normal) dan uji alternatifnya adalah uji *Mann-Whitney* (jika distribusi data tidak normal). Jika p *value*<0,05 maka dikatakan terdapat perbedaan antara variabel bebas dan variabel terikat, begitupun sebaliknya (Dahlan, 2011).

2) Uji antibakteri

   Uji statistik yang digunakan adalah uji *One Way ANOVA* (jika distribusi data normal) dan uji alternatifnya adalah uji *Kruskal-Wallis* (jika distribusi data tidak normal). Jika p *value*<0,05 maka dikatakan terdapat perbedaan antara variabel bebas dan variabel terikat, begitupun sebaliknya (Dahlan, 2011).

3.9 Etika Penelitian

Penelitian ini telah diajukan dan disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor persetujuan etik 4518/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

BAB V
SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) yang diekstraksi menggunakan metode sonikasi memiliki persentase rendemen sebesar 38,41% sedangkan yang diekstraksi menggunakan metode sokletasi memiliki persentase rendemen sebesar 22,61%.
2. Ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) yang diekstraksi menggunakan metode sokletasi dan sonikasi mengandung senyawa metabolit sekunder seperti saponin, alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, fitosterol, dan terpenoid.
3. Ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) yang diekstraksi menggunakan metode sokletasi memiliki kadar total fenolik sebesar 141,9605 mg GAE/gr sedangkan yang diekstraksi menggunakan metode sonikasi memiliki kadar total fenolik sebesar 119,2223 mg GAE/gr.
4. Ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) baik yang diekstraksi menggunakan metode sokletasi maupun sonikasi belum menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli* dengan konsentrasi uji.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka penulis menyarankan:

1. Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut terkait daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) dengan menggunakan metode ekstraksi yang berbeda.

2. Perlu dilakukannya fraksinasi dan isolasi terhadap senyawa metabolit sekunder agar didapatkan kadar total fenolik dan aktivitas antibakteri ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) yang lebih optimal.
3. Perlu dilakukannya uji *phytochemical compound* menggunakan suatu alat seperti *Gas chromatography–Mass spectrometry* (GC-MS) agar dapat diketahui jumlah senyawa metabolit sekunder secara lebih spesifik.
4. Perlu dilakukannya peningkatan konsentrasi ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) yang digunakan dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*.
5. Perlu dilakukannya explorasi polaritas pelarut terkait pengujian aktivitas antibakteri ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.).
6. Perlu dilakukannya penelitian lanjutan terkait aktivitas antibakteri ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) terhadap pertumbuhan bakteri lainnya baik bakteri gram positif maupun gram negatif lainnya.
7. Perlu dilakukannya uji aktivitas biologis lain seperti uji total flavonoid, antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, dan anticancer.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas, M., Ahmed, D., Qamar, M. T., Ihsan, S., & Noor, Z. I. (2021). Optimization of ultrasound-assisted, microwave-assisted and soxhlet extraction of bioactive compounds from Lagenaria siceraria: a comparative analysis. *Bioresource Technology Reports*, *15*, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.biteb.2021.100746

Abdelhakim, B., Chamkhi, I., Balahbib, A., Rebezov, M., Shariati, M. A., & Wilairatana, P. (2022). Mechanisms, anti-quorum-sensing actions, and clinical trials of medicinal plant bioactive compounds against bacteria: a comprehensive review. *Molecules*, *27*(1484), 1–29.

Adiputra, I. M. S., Trisnadewi, N. W., Oktaviani, N. P. W., Munthe, S. A., Hulu, V. T., & Budiastutik, I. (2021). *Metodologi penelitian kesehatan* (R. Watrianthos & J. Simarmata (eds.)). Yayasan Kita Menulis.

Ahmad, P., Subarnas, A., & Mutmainah, S. S. (2023). Evaluasi penggunaan antibotik pada pasien ISPA non pneumonia di dua puskesmas di kabupaten Garut. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, *14*(1), 44–58.

Ahyar, H., Andriani, H., Ustiawaty, J., Utami, E. F., Istiqomah, R. R., & Fardani, R. A. (2020). *Metode penelitian kualitatif & kuantitatif* (H. Abadi (ed.)). Pustaka Ilmu.

Alara, O. R., Abdurahman, N. H., & Ukaegbu, C. I. (2021). Extraction of phenolic compounds: a review. *Current Research in Food Science*, *4*, 200–214. https://doi.org/10.1016/j.crfs.2021.03.011

Alibi, S., Crespo, D., & Navas, J. (2021). Plant-derivatives small molecules with antibacterial activity. *Antibiotics*, *10*(231), 1–19. https://doi.org/10.3390/antibiotics10030231

Alina, R., Hidayati, S. N., Antares, D. A., Fuadah, F. S., & Wijayanti, R. (2017). Uji aktivitas antibakteri fraksi kulit buah rambutan (Nephelium lappaceum L.) dalam menghambat pertumbuhan bakteri E. coli penyebab diare. *Media Farmasi Indonesia*, *12*(2), 1210–1217.

Allocati, N., Masulli, M., Alexeyev, M. F., & Di Ilio, C. (2013). Escherichia coli in Europe: an overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *10*(12), 6235–6254. https://doi.org/10.3390/ijerph10126235

Altemimi, A., Lakhssassi, N., Baharlouei, A., Watson, D. G., & Lightfoot, D. A. (2017). Phytochemicals: extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. *Plants*, *6*(42), 1–23. https://doi.org/10.3390/plants6040042

Amalia, A., Sari, I., & Nursanty, R. (2017). Aktivitas antibakteri ekstrak etil asetat daun sembung (Blumea balsamifera (L.) DC.) terhadap pertumbuhan bakteri Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Prosiding Seminar Nasional Biotik*, *5*(1), 387–391.

Amin, L. Z. (2015). Tatalaksana diare akut. *CDK-230*, *42*(7), 504–508. https://doi.org/10.5005/jp/books/12945_8

Anitasari, S. D., & Sari, D. N. R. (2021). Aktivitas campuran ekstrak kulit Citrus hystrix dan ekstrak daun Carica papaya terhadap Candida albicans dan Escherichia coli. *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*, *4*(1), 17–21. https://doi.org/10.21070/medicra.v4i1.1359

Apriliana, E., & Hawarima, V. (2016). Kandungan buah rambutan (Nephelium lappaceum L.) sebagai antibakteri terhadap E. coli penyebab diare. *Majority*, *5*(2), 126–130.

Arinanti, M. (2018). Potensi senyawa antioksidan alami pada berbagai jenis kacang. *Ilmu Gizi Indonesia*, *1*(2), 134–143. https://doi.org/10.35842/ilgi.v1i2.7

Aziz, N. A. A., Hasham, R., Sarmidi, M. R., Suhaimi, S. H., & Idris, M. K. H. (2021). A review on extraction techniques and therapeutic value of polar bioactives from asian medicinal herbs: case study on Orthosiphon aristatus, Eurycoma longifolia and Andrographis paniculata. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *29*(2), 143–165. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.12.016

Azizah, Z., Elvis, F., Zulharmita, Misfadhila, S., Chandra, B., & Yetti, R. D. (2020). Penetapan kadar flavonoid rutin pada daun ubi kayu (Manihot esculenta Crantz) secara spektrofotometri sinar tampak. *Jurnal Farmasi Higea*, *12*(1), 90–98.

Azwanida, N. (2015). A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Medicinal & Aromatic Plants*, *4*(3), 3–8. https://doi.org/10.4172/2167-0412.1000196

Bhat, R. S., & Al-daihan, S. (2014). Antimicrobial activity of Litchi chinensis and Nephelium lappaceum aqueous seed extracts against some pathogenic bacterial strains. *Journal of King Saud University - Science*, *26*(1), 79–82. https://doi.org/10.1016/j.jksus.2013.05.007

Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., & Morse, S. A. (2007). *Jawetz Melnick*

& Adelbergs medical microbiology (24th ed.). The McGraw-Hill Companies.

Candra, L. M. M., Andayani, Y., & Wirasisya, D. G. (2021). Pengaruh metode ekstraksi terhadap kandungan fenolik total dan flavonoid total pada ekstrak etanol buncis (Phaseolus vulgaris L.). *Jurnal Pijar Mipa*, *16*(3), 397–405. https://doi.org/10.29303/jpm.v16i3.2308

Chai, K. F., Adzahan, N. M., Karim, R., Rukayadi, Y., & Ghazali, H. M. (2018). Selected physicochemical properties of registered clones and wild types rambutan (Nephelium lappaceum L.) fruits and their potentials in food products. *Sains Malaysiana*, *47*(7), 1483–1490. https://doi.org/10.17576/jsm-2018-4707-16

Chen, L. Y., Cheng, C. W., & Liang, J. Y. (2015). Effect of esterification condensation on the folin-ciocalteu method for the quantitative measurement of total phenols. *Food Chemistry*, *170*, 10–15. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.08.038

Cheynier, V., Comte, G., Davies, K. M., Lattanzio, V., & Martens, S. (2013). Plant phenolics: recent advances on their biosynthesis, genetics, and ecophysiology. *Plant Physiology and Biochemistry*, *72*, 1–20. https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2013.05.009

Chigurupati, S., Vijayabalan, S., Selvarajan, K. K., Hashish, N. E., Mani, V., & Ahmed, E. S. (2019). Identification of Nephelium lappaceum leaves phenolic and flavonoid component with radical scavenging, antidiabetic and antibacterial potential. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, *18*(2), 360–365.

Chung, A. P. Y. S., Ton, S. H., Gurtu, S., & Palanisamy, U. D. (2014). Ellagitannin geraniin supplementation ameliorates metabolic risks in high-fat diet-induced obese sprague dawley rats. *Journal of Functional Foods*, *9*(1), 173–182. https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.03.029

Clinical and Laboratory Standards Institute. (2012). *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: approved standard - eleventh edition* (11th ed., Vol. 32, Issue 1). Clinical and Laboratory Standards Institute. https://doi.org/M02-A11

Dahlan, M. S. (2011). *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan* (5th ed.). Salemba Medika.

Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J. P. E., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2013). Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants and Redox Signaling*, *18*(14), 1818–1892. https://doi.org/10.1089/ars.2012.4581

Djamil, R., Zaidan, S., Butar-butar, V., & Pratami, D. K. (2020). Formulasi nanoemulsi ekstrak etanol buah okra (Abelmoschus esculentus (L.) Moench.) dan uji aktifitas antikolesterol secara in-vitro. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, *18*(1), 75–80.

Dong, G., Liu, H., Yu, X., Zhang, X., Lu, H., & Zhou, T. (2018). Antimicrobial and anti-biofilm activity of tannic acid against Staphylococcus aureus. *Natural Product Research*, *32*(18), 2225–2228. https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1366485

Evaristus, N. A., Wan Abdullah, W. N., & Gan, C. Y. (2018). Extraction and identification of α-amylase inhibitor peptides from Nephelium lappacheum and Nephelium mutabile seed protein using gastro-digestive enzymes. *Peptides*, *102*, 61–67. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.03.001

Fajeriyati, N., & Andika. (2017). Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol rimpang kencur (Kaempferia galanga L) pada bakteri Bacillus subtilis dan Escherichia coli. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, *1*(1), 36–41.

Faoziyah, A. R., & Issusilaningtyas, E. (2020). Optimalisasi ektraksi ikan sidat dengan variasi metode ektraksi sebagai bahan baku pembuatan mikrokapsul suplemen kesehatan jantung. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, *17*(2), 253–263. https://doi.org/10.30595/pharmacy.v17i2.5895

Farthing, M., Salam, M. A., Lindberg, G., Dite, P., Khalif, I., & Salazar-Lindo, E. (2013). Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *47*(1), 12–20. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31826df662

Fatisa, Y. (2013). Daya antibakteri ekstrak kulit dan biji buah pulasan (Nephelium mutabile) terhadap Staphylococcus aureus dan Escherichia coli secara in vitro. *Jurnal Peternakan*, *10*(1), 31–38.

Febriyanti, L., & Citra, A. (2021). Analisis kuantitatif fenol total dan uji aktivitas antioksidan ekstrak air, metanol, dan n-heksan daun pepaya dengan metode DPPH. *Prosiding Seminar Nasional Kimia Dan Terapan*, 70–77.

Fiana, F. M., Kiromah, N. Z. W., & Purwanti, E. (2020). Aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun sukun (Artocarpus altilis) terhadap bakteri Staphylococcus aureus dan Escherichia coli. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 10–20. https://doi.org/10.23917/pharmacon.v0i0.10108

Fila, W., Johnson, J., Edem, P., Odey, M., Ekam, V., & Ujong, U. (2012). Comparative anti-nutrients assessment of pulp, seed and rind of rambutan (Nephelium lappaceum). *Annals of Biological Research*, *3*(11), 5151–5156.

Gahamanyi, N., Munyaneza, E., Dukuzimana, E., Tuyiringire, N., Pan, C. H., &

Komba, E. V. G. (2021). Ethnobotany, ethnopharmacology, and phytochemistry of medicinal plants used for treating human diarrheal cases in Rwanda: A Review. *Antibiotics*, *10*(1231), 1–14. https://doi.org/10.3390/antibiotics10101231

Gomes, T. A. T., Elias, W. P., Scaletsky, I. C. A., Guth, B. E. C., Rodrigues, J. F., & Piazza, R. M. F. (2016). Diarrheagenic Escherichia coli. *Brazilian Journal of Microbiology*, *47*, 3–30. https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.015

Górniak, I., Bartoszewski, R., & Króliczewski, J. (2019). Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. In *Phytochemistry Reviews* (Vol. 18, Issue 1). https://doi.org/10.1007/s11101-018-9591-z

Habibi, A. I., Firmansyah, A. R., & Setyawati, S. M. (2018). Skrining fitokimia ekstrak n-heksan korteks batang salam (Syzygium polyanthum). *Indonesian Journal of Chemical Science*, *7*(1), 1–4. http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs

Hamida, F., Aliya, L. S., Syafriana, V., & Pratiwi, D. (2019). Escherichia coli resisten antibiotik asal air keran di kampus ISTN. *Jurnal Kesehatan*, *12*(1), 63–72. https://doi.org/10.23917/jk.v12i1.8958

Hamida, F., Mifturopah, A., & Fahrudin, F. (2022). Aktivitas antibakteri ekstrak etanol 96% biji kecapi (Sandoricum koetjape (Burm.f.) Merr.) terhadap Propionibacterium acnes dan Escherichia coli. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia*, *19*(02), 194–205.

Harahap, S. N., Ramli, N., Vafaei, N., & Said, M. (2012). Physicochemical and nutritional composition of rambutan anak sekolah (Nephellium lappaceum L.) seed and seed oil. *Pakistan Journal of Nutrition*, *11*(11), 1073–1077.

Hernández-Hernández, C., Aguilar, C. N., Rodríguez-Herrera, R., Flores-Gallegos, A. C., Morlett-Chávez, J., & Govea-Salas, M. (2019). Rambutan (Nephelium lappaceum L.) : nutritional and functional properties. *Trends in Food Science and Technology*, *85*, 201–210. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.01.018

Hernández, C., Ascacio-Valdés, J., De la Garza, H., Wong-Paz, J., Aguilar, C. N., & Martínez-Ávila, G. C. (2017). Polyphenolic content, in vitro antioxidant activity and chemical composition of extract from Nephelium lappaceum L. (mexican rambutan) husk. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, *10*(12), 1201–1205. https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.10.030

Hidayah, M. A. (2021). Analysis of batopang (bioinsecticide of brotowali stem extract and ketapang leaves) based on SNI 02-3128-1992 and effectiveness test against wood grasshopper (Valanga nigriconis) with the method lethal concentration 50. *Journal of Academic Research and Sciences*, *6*(1), 40–54. https://ejournal.unisbablitar.ac.id/index.php/jares

Hilma, Agustini, N. R., & Erjon. (2020). Uji aktivitas antioksidan dan penetapan total fenol ekstrak biji kopi robusta (Coffea robusta L.) hasil maserasi dan sokletasi dengan pereaksi DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil). *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi, 5*(1), 11–18.

Husni, E., Suharti, N., & Atma, A. P. T. (2018). Karakterisasi simplisia dan ekstrak daun pacar kuku (Lawsonia inermis Linn) serta penentuan kadar fenolat total dan uji aktivitas antioksidan. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis, 5*(1), 12–16.

Idayanti, T., Umami, S. F., Anggraeni, W., & Virgia, V. (2022). *Asuhan neonatus, bayi dan balita untuk mahasiswa kebidanan* (Risnawati (ed.)). Rizmedia Pustaka Indonesia.

Irvan, Manday, P. B., & Sasmitra, J. (2015). Ekstraksi 1,8-cineole dari minyak daun Eucalyptus urophylla dengan metode soxhletasi. *Jurnal Teknik Kimia USU, 4*(3), 52–57. https://doi.org/10.32734/jtk.v4i3.1482

Istarina, D., Khotimah, S., & Turnip, M. (2015). Aktivitas antibakteri ekstrak metanol buah ketapang (Terminalia catappa Linn.) terhadap pertumbuhan Staphylococcus epidermidis dan Salmonella typhi. *Protobiont, 4*(3), 98–102.

Jamilatun, M., Aminah, A., & Shufiyani, S. (2020). Uji daya hambat antibakteri kapang endofit dari tanaman alang-alang (Imperata cylindrica (L.) Beauv.) terhadap pertumbuhan bakteri Staphylococcus aureus dan Escherichia coli. *Jurnal Medikes (Media Informasi Kesehatan), 7*(2), 335–346. https://doi.org/10.36743/medikes.v7i2.224

Jang, J., Hur, H. G., Sadowsky, M. J., Byappanahalli, M. N., Yan, T., & Ishii, S. (2017). Environmental Escherichia coli: ecology and public health implications—a review. *Journal of Applied Microbiology, 123*(3), 570–581. https://doi.org/10.1111/jam.13468

Johnson, J. T., Abam, K. I., Ujong, U. P., Odey, M. O., Inekwe, V. U., & Dasofunjo, K. (2013). Vitamins composition of pulp, seed and rind of fresh and dry rambutan Nephelium lappaceum and squash Cucurbita pepo'L. *Internation Journal of Science and Technology, 2*(1), 71–76.

Kafelau, M. M., Kopon, A. M., Baunsele, A. B., Tukan, M. B., Leba, M. U., & Komisia, F. (2022). Phytochemical screening and TLC profiling of combination extracts of avocado (Persea americana Mill.) and papaya (Carica papaya) leaves from Timor Island. *Indo. J. Chem. Res., 10*(1), 32–37. https://doi.org/10.30598/ijcr.2022.10-boe

Kemenkes RI. (2022). *Profil kesehatan Indonesia tahun 2021*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Khaizil, E. Z., Nik, A. S., & Mohd, D. S. (2013). Preliminary study on anti-

proliferative activity of methanolic extract of Nephelium lappaceum peels towards breast (MDA-MB-231), cervical (HeLa) and osteosarcoma (MG-63) cancer cell lines. *Health and The Environment Journal*, *4*(2), 66–79.

Klau, M. L. C., Indriarini, D., & Nurina, R. L. (2021). Uji aktivitas ekstrak etanol daun kemangi (Ocimum Sanctum L.) terhadap pertumbuhan bakteri Escherichia coli secara in vitro. *Cendana Medical Journal (CMJ)*, *9*(1), 102–111. https://doi.org/10.35508/cmj.v9i1.4942

Kołton, A., Długosz-Grochowska, O., Wojciechowska, R., & Czaja, M. (2022). Biosynthesis regulation of folates and phenols in plants. *Scientia Horticulturae*, *291*(110561), 1–15. https://doi.org/10.1016/j.scienta.2021.110561

Kumar, B., Smita, K., Borovskikh, P., Shchegolkov, A., Debut, A., & Cumbal, L. (2021). Spectroscopic and morphological characterization of Nephelium lappaceum peel extract synthesized gold nanoflowers and its catalytic activity. *Inorganic Chemistry Communications*, *133*(108868), 1–8. https://doi.org/10.1016/j.inoche.2021.108868

Kumar, N., & Goel, N. (2019). Phenolic acids: natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology Reports*, *24*, 1–10. https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00370

Kusyani, A., Robiyah, A., & Nisa, D. K. (2022). *Asuhan keperawatan anak dengan kejang, demam, dan diare*. Penerbit NEM.

Lee, Y. R., Cho, H. M., Park, E. J., Zhang, M., Doan, T. P., & Lee, B. W. (2020). Metabolite profiling of rambutan (Nephelium lappaceum L.) seeds using UPLC-qTOF-MS/MS and senomorphic effects in aged human dermal fibroblasts. *Nutrients*, *12*(1430), 1–18. https://doi.org/10.3390/nu12051430

Lestari, R. T., Slamet, Wirasti, & Waznah, U. (2021). Penentuan total fenolik, uji antioksidan, dan uji antibakteri pada ekstrak etanol jantung pisang ambon (Musa acuminate Colla). *Prosiding Seminar Kesehatan Nasional Lembaga Penelitian Dan Pengabdian Masyarakat Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan*, 921–927.

Li, W., Zeng, J., & Shao, Y. (2018). Rambutãn— Nephelium lappaceum. In *Exotic Fruits Reference Guide* (pp. 369–375). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803138-4.00048-4

Liu, D. (2019). Escherichia coli. In *Encyclopedia of Microbiology* (Issue August). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.02291-1

Lolaen, L. A. C., Fatimawali, & Citraningtyas, G. (2013). Uji aktivitas antioksidan kandungan fitokimia jus buah gandaria (Bouea macrophylla Griffith). *PHARMACON: Jurnal Ilmiah Farmasi*, *2*(02), 1–8.

López, L. L. V., Guaranda, I. A. C., Lavid, G. A. C., & Martínez, M. M. (2020). Pharmacognostic study and evaluation of the antioxidant capacity of the fruit of two varieties of Nephelium lappaceum L. (Sapindaceae), (rambutan). *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*, *8*(1), 64–77.

Lourith, N., Kanlayavattanakul, M., Mongkonpaibool, K., Butsaratrakool, T., & Chinmuang, T. (2016). Rambutan seed as a new promising unconventional source of specialty fat for cosmetics. *Industrial Crops and Products*, *83*, 149–154. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.12.045

Ma, Q., Guo, Y., Sun, L., & Zhuang, Y. (2017). Anti-diabetic effects of phenolic extract from rambutan peels (Nephelium lappaceum) in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice. *Nutrients*, *9*(801), 1–12. https://doi.org/10.3390/nu9080801

Mahmood, N., Nazir, R., Khan, M., Khaliq, A., Adnan, M., & Ullah, M. (2019). Antibacterial activities, phytochemical screening and metal analysis of medicinal plants: traditional recipes used against diarrhea. *Antibiotics*, *8*(194), 1–16. https://doi.org/10.3390/antibiotics8040194

Mahmood, R. M. U., Alfatlawi, I. O., & Jawd, D. S. M. (2021). Review on causes of diarrhea (bacterial, parasitic, viral) in children. *Journal of Clinical Trials and Regulations*, *3*(1), 14–20.

Manaf, N. A. Y., Marikkar, J. M. N., Long, K., & Ghazali, H. M. (2013). Physico-chemical characterisation of the fat from red-skin rambutan (Nephellium lappaceum L.) seed. *Journal of Oleo Science*, *62*(6), 335–343. https://doi.org/10.5650/jos.62.335

Manandhar, S., Luitel, S., & Dahal, R. K. (2019). In vitro antimicrobial activity of some medicinal plants against human pathogenic bacteria. *Journal of Tropical Medicine*, *2019*, 1–5. https://doi.org/10.1155/2019/1895340

Mariod, A. A., Saeed Mirghani, M. E., & Hussein, I. (2017). Nephelium lappaceum L. rambutan kernel oil. In *Unconventional Oilseeds and Oil Sources* (pp. 219–226). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809435-8.00033-0

Marjoni, M. R., Naim, A., Zubaidah, Fajri, Y., & Nadia, R. (2023). The effect of different extraction solvents on total phenolic and flavonoid total of snake plant (Sansevieria trifasciata var . Laurentii). *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, *14*(1), 38–43. https://doi.org/10.47750/pnr.2023.14.01.008

Maryanti, E., Januariana, N. E., Napitupulu, L. H., & Pakpahan, S. F. (2022). *Faktor pemicu terjadi diare berdasarkan kepada sanitasi lingkungan*. Global Aksara Pres.

Mawarda, A., Samsul, E., & Sastyarina, Y. (2020). Pengaruh berbagai metode

ekstraksi dari ekstrak etanol umbi bawang tiwai (Eleutherine americana Merr) terhadap rendemen ekstrak dan profil kromatografi lapis tipis. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, *11*(1), 1–4.

Mendez-Flores, A., Hérnandez-Almanza, A., Sáenz-Galindo, A., Morlett-Chávez, J., Aguilar, C. N., & Ascacio-Valdés, J. (2018). Ultrasound-assisted extraction of antioxidant polyphenolic compounds from Nephelium lappaceum L. (mexican variety) husk. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, *11*(12), 676–681. https://doi.org/10.4103/1995-7645.248339

Moghimipour, E., & Handali, S. (2015). Saponin: properties, methods of evaluation and applications. *Annual Research & Review in Biology*, *5*(3), 207–220. https://doi.org/10.9734/arrb/2015/11674

Morshed, M. T. I., Dash, P. R., Ripa, F. A., Foyzun, T., & Ali, M. S. (2014). Evaluation of pharmacological activities of methanolic extract of Nephelium lappaceum L. seeds. *International Journal of Pharmacognosy*, *1*(10), 632–639.

Muhtadi, M., Haryoto, H., Sujono, T. A., & Suhendi, A. (2016). Antidiabetic and antihypercholesterolemia activities of rambutan (Nephelium lappaceum L.) and durian (Durio zibethinus Murr.) fruit peel extracts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *6*(4), 190–194. https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.60427

Musci, M., & Yao, S. (2017). Optimization and validation of folin–ciocalteu method for the determination of total polyphenol content of pu-erh tea. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, *68*(8), 913–918. https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1311844

Nemeth, V., & Nicholas, P. (2021). Diarrhea. In *StatPearls [Internet]*. National Center for Biotechnology Information.

Ngibad, K. (2019). Phytochemical screening of sunflower leaf (Helianthus annuus) and anting-anting (Acalypha indica Linn) plant ethanol extract. *Borneo Journal of Pharmacy*, *2*(1), 24–30. https://doi.org/10.33084/bjop.v2i1.689

Nguyen, N. M. P., Le, T. T., Vissenaekens, H., Gonzales, G. B., Van Camp, J., & Smagghe, G. (2019). In vitro antioxidant activity and phenolic profiles of tropical fruit by-products. *International Journal of Food Science and Technology*, *54*(4), 1169–1178. https://doi.org/10.1111/ijfs.14093

Ningsih, N. F., Mufidah, A., Wilujeng, A. P., Pratiwi, E. A., Wahyuni, F., & Huru, M. M. (2022). *Keperawatan anak* (A. Munandar (ed.)). Media Sains Indonesia.

Nofita, S. D., Ngibad, K., & Rodli, A. F. (2022). Determination of percentage

yield and total phenolic content of ethanol extract from purple passion (Passiflora edulis f. edulis Sims) fruit peel. *Jurnal Pijar Mipa*, *17*(3), 309–313. https://doi.org/10.29303/jpm.v17i3.3461

Oktavia, S. N., Wahyuningsih, E., Andasari, S. D., & Normaidah. (2020). Skrining fitokimia dari infusa dan ekstrak etanol 70% daun cincau hijau (Cyclea barbata Miers). *CERATA Jurnal Ilmu Farmasi*, *11*(1), 1–6

Osorio-Tobón, J. F. (2020). Recent advances and comparisons of conventional and alternative extraction techniques of phenolic compounds. *Journal of Food Science and Technology*, *57*(12), 4299–4315. https://doi.org/10.1007/s13197-020-04433-2

Palanisamy, U., Manaharan, T., Teng, L. L., Radhakrishnan, A. K. C., Subramaniam, T., & Masilamani, T. (2011). Rambutan rind in the management of hyperglycemia. *Food Research International*, *44*(7), 2278–2282. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.01.048

Paramita, N. L. P. V., Andari, N. P. T. W., Andani, N. M. D., & Susanti, N. M. P. (2020). Penetapan kadar fenol total dan katekin daun teh hitam dan ekstrak aseton teh hitam dari tanaman Camellia sinensis Var. Assamica. *Jurnal Kimia*, *14*(1), 43–50. https://doi.org/10.24843/jchem.2020.v14.i01.p08

Percival, S., Chalmers, R., Embrey, M., Hunter, P., Sellwood, J., & Wyn-Jones, P. (2004). Escherichia coli. In *Microbiology of Waterborne Diseases* (pp. 71–90). Elsevier. https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-4-248-256

Percival, S. L., & Williams, D. W. (2014). Escherichia coli. In *Microbiology of Waterborne Diseases: Microbiological Aspects and Risks: Second Edition* (Second Edi, pp. 89–117). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415846-7.00006-8

Perumal, A., AlSalhi, M. S., Kanakarajan, S., Devanesan, S., Selvaraj, R., & Tamizhazhagan, V. (2021). Phytochemical evaluation and anticancer activity of rambutan (Nephelium lappaceum) fruit endocarp extracts against human hepatocellular carcinoma (HepG-2) cells. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *28*(3), 1816–1825. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.12.027

Phuong, N. N. M., Le, T. T., Dang, M. Q., Camp, J. Van, & Raes, K. (2020). Selection of extraction conditions of phenolic compounds from rambutan (Nephelium lappaceum L.) peel. *Food and Bioproducts Processing*, *122*, 222–229. https://doi.org/10.1016/j.fbp.2020.05.008

Phuong, N. N. M., Le, T. T., Van Camp, J., & Raes, K. (2020). Evaluation of antimicrobial activity of rambutan (Nephelium lappaceum L.) peel extracts. *International Journal of Food Microbiology*, *321*(108539), 1–9. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108539

Pusmarani, J. (2019). *Farmakoterapi penyakit sistem gastrointestinal* (T. Limbong (ed.)). Yayasan Kita Menulis.

Rahman, A., Taufiqurrahman, I., & Edyson. (2017). Perbedaan total flavonoid antara metode maserasi dengan sokletasi pada ekstrak daun ramania (Bouea macrophylla Griff). *Dentino Jurnal Kedokteran Gigi*, *1*(1), 22–27.

Rahman, N. F., Nursamsiar, Megawati, Handayani, & Suares, C. A. M. (2021). Total phenolic and flavonoid contents and antioxidant activity of kembang bulan leaves (Tithonia diversifolia (Hemsley) A. Gray). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, *1*(1), 57–65. https://doi.org/10.24198/ijpst.v1i1.36900

Rahmi, M., & Putri, D. H. (2020). Aktivitas antimikroba DMSO sebagai pelarut ekstrak alami. *Serambi Biologi*, *5*(2), 56–58.

Ramayani, S. L., Nugraheni, D. H., & Wicaksono, A. R. E. (2021). Pengaruh metode ekstraksi terhadap kadar total fenolik dan kadar total flavonoid daun talas (Colocasia esculenta L.). *Journal of Pharmacy*, *10*(1), 11–16.

Rasul, M. G. (2018). Extraction, isolation and characterization of natural products from medicinal plants. *International Journal of Basic Sciences and Applied Computing (IJBSAC)*, *2*(6), 1–6.

Rawat, P., Singh, P. K., & Kumar, V. (2017). Evidence based traditional anti-diarrheal medicinal plants and their phytocompounds. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *96*. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.147

Retnaningsih, A., Primadiamanti, A., & Febrianti, A. (2019). Uji daya hambat ekstrak etanol daun ungu (Graptophyllum pictum (L.) Griff) terhadap bakteri Staphylococcus epidermidis dan bakteri Propionibacterium acnes penyebab jerawat dengan metode cakram. *Jurnal Analis Farmasi*, *4*(1), 1–9.

Riedel, S., Morse, S. A., Mietzner, T. A., & Miller, S. (2019). *Jawetz Melnick & Adelbergs medical microbiology* (28th ed.). McGraw-Hill Education. https://books.google.com/books?id=PumOCgAAQBAJ

Riwanti, P., Izazih, F., & Amaliyah. (2020). Pengaruh perbedaan konsentrasi etanol pada kadar flavonoid total ekstrak etanol 50,70 dan 96% Sargassum polycystum dari Madura. *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika*, *2*(2), 82–95.

Rohman, A. (2017). Physico-chemical properties and biological activities of rambutan (Nephelium lappaceum L.) fruit. *Research Journal of Phytochemistry*, *11*(2), 66–73. https://doi.org/10.3923/rjphyto.2017.66.73

Rostinawati, T., Tjitraresmi, A., & Wisnuputri, M. V. (2018). In vitro activity of rambutan binjai (Nephelium lappaceum) peel extract from Indonesia to

Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, *17*(2), 197–203. https://doi.org/10.3329/dujps.v17i2.39176

Rumaolat, W. (2020). Aktivitas antibakteri ekstrak metanol daun rambutan (Nephelium lappaceum L.) terhadap pertumbuhan bakteri Staphylococcus aureus. *2-Trik: Tunas-Tunas Riset Kesehatan*, *10*(2), 93–97. http://2trik.jurnalelektronik.com/index.php/2trik

Samanta, I., & Bandyopadhyay, S. (2020). Escherichia coli. In *Antimicrobial Resistance in Agriculture: Perspective, Policy and Mitigation* (pp. 171–179). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815770-1.00015-8

Sekar, M., Jaffar, F. N. A., Zahari, N. H., Mokhtar, N., Zulkifli, N. A., & Kamaruzaman, R. A. (2014). Comparative evaluation of antimicrobial properties of red and yellow rambutan fruit peel extracts. *Annual Research & Review in Biology*, *4*(24), 3869–3874. https://doi.org/10.9734/arrb/2014/11327

Setyawati, A., Dewi, A. K., Atho'illah, M. F., Lestari, U., & Lestari, S. R. (2015). The effect of rambutan (Nephelium lappaceum L.) peel extract on lipid peroxidation in liver of obese rats. *KnE Life Sciences*, *2*(1), 326–329. https://doi.org/10.18502/kls.v2i1.167

Shaikh, J., & Patil, M. (2020). Qualitative tests for preliminary phytochemical screening: an overview. *International Journal of Chemical Studies*, *8*(2), 603–608. https://doi.org/10.22271/chemi.2020.v8.i2i.8834

Sharma, A., & Cannoo, D. S. (2016). A comparative study of effects of extraction solvents/techniques on percentage yield, polyhenolic composition, and antioxidant potential of various extracts obtained from stems of Nepeta leucophylla: RP-HPLC-DAD assessment of its polyhenolic constituents. *Journal of Food Biochemistry*, *41*(2), 1–12. https://doi.org/10.1111/jfbc.12337

Sikder, M. A. A., Sharmin, T., Rahman, A. F. M. M., Haque, M. R., Rahman, M. S., & Rashid, M. A. (2013). Screenings of four medicinal plants of Bangladesh for bioactivities. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, *12*(1), 59–62. https://doi.org/10.3329/dujps.v12i1.16301

Simaremare, E. S. (2014). Skrining fitokimia ekstrak etanol daun gatal (Laportea decumana (Roxb.) Wedd). *Pharmacy*, *11*(01), 98–107.

Solikhah, Kusuma, S. B. W., & Wijayati, N. (2016). Uji aktivitas antimikroba ekstrak etanol batang dan daun kemangi (Ocimum basilicum L.). *Indonesian Journal of Chemical Science*, *5*(2), 103–107. http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs

Sondari, D., Irawadi, T. T., Setyaningsih, D., & Tursiloadi, S. (2016). Studi awal pengaruh metode ekstraksi terhadap rendemen dan kadar asiaticoside dari Centella asiatica (L) Urb. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, *17*(3), 124–130.

Sruthi, D., & Indira, G. (2016). A comparative evaluation of maceration, soxhlation and ultrasound assisted extraction for the phytochemical screening of the leaves of Nephelium lappaceum L. (Sapindaceae). *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, *5*(5), 386–389.

Stéphane, F. F. Y., Jules, B. K. J., Batiha, G. E.-S., Iftikhar, A., & Bruno, L. N. (2022). Extraction of bioactive compounds from medicinal plants and herbs. In *Natural Medicinal Plants*. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.98602

Subramaniam, S., Chakravarthi, S., Palanisamy, U. D., Radhakrishnan, A., & Haleagrahara, N. (2012). Acute and sub chronic oral toxicity assessment of the ethanolic extract from the rind of Nephelium lappaceum in rats. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, *7*(8), 378–385. https://doi.org/10.3923/jpt.2012.378.385

Sujadmiko, W. K. K. Y., & Wikandari, P. R. (2017). Resistensi antibiotik amoksisilin pada strain Lactobacillus plantarum B1765 sebagai kandidat kultur probiotik. *UNESA Journal of Chemistry*, *6*(1), 54–58. https://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/siklus/article/view/298%0Ahttp://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2015.10.005%0Ahttp://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/58%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&P

Sukmandari, N. S., Dash, G. K., Jusof, W. H. W., & Hanafi, M. (2017). A review on Nephelium lappaceum L. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, *10*(8), 2819–2827. https://doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00498.X

Sulaiman, S. F., & Ooi, K. L. (2014). Antioxidant and α-glucosidase inhibitory activities of 40 tropical juices from Malaysia and identification of phenolics from the bioactive fruit juices of Barringtonia racemosa and Phyllanthus acidus. *Journal of Algriculture and Food Chemistry*.

Suleman, D. P., Abdi, Y. F. R., Sari, M. M., Darisna, L. A., Agustin, L. P., & Pamungkas, N. A. P. (2022). Identification of antioxidants activity and phytochemical compounds of coffee powder robusta (Coffea Canephora), robusta lanang (Peaberry Coffee) and arabica (Coffea Arabica), in umkm kopi kare, Madiun regency. *Advances in Agriculture, Horticulture and Entomology*, *2022*(02), 1–5. https://doi.org/10.37722/aahae.2022301

Sulistiyaningsih, S., Mudin, N., Wicaksono, I. A., & Budiman, A. (2018). Antibacterial activity of ethanol extract and fraction of rambutan leaf (Nephelium lappaceum) against Pseudomonas aeruginosa Multiresistant. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, *8*(2), 257–

261. https://doi.org/10.5455/njppp.2017.7.0935926102017

Sumampouw, O. J. (2018). Uji sensitivitas antibiotik terhadap bakteri Escherichia coli penyebab diare balita di kota Manado. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, *2*(1), 104–110.

Sun, J., Peng, H., Su, W., Yao, J., Long, X., & Wang, J. (2011). Anthocyanins extracted from rambutan (Nephelium lappaceum L.) pericarp tissues as potential natural antioxidants. *Journal of Food Biochemistry*, *35*(5), 1461–1467. https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2010.00467.x

Sun, L., Zhang, H., & Zhuang, Y. (2012). Preparation of free, soluble conjugate, and insoluble-bound phenolic compounds from peels of rambutan (Nephelium lappaceum) and evaluation of antioxidant activities in vitro. *Journal of Food Science*, *77*(2), 198–204. https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02548.x

Suryani, N., Indriatmoko, D. D., Mahmudah, A., & Efendi, D. D. (2022). Penetapan kadar asam galat dan kuersetin serta aktivitas inhibisi enzim tirosinase freeze dry jus buah jamblang (Syzygium cumini (L.) Skeels). *Jurnal Farmasi Indonesia*, *19*(1), 124–132.

Suryati, N., Bahar, E., & Ilmiawati. (2017). Uji efektivitas antibakteri ekstrak Aloe vera terhadap pertumbuhan Escherichia coli secara in vitro. *Jurnal Kesehatan Andalas*, *6*(3), 518–522. https://doi.org/10.25077/jka.v6.i3.p518-522.2017

Swamy, M. K., & Akhtar, M. S. (2019). Natural bio-active compounds: chemistry, pharmacology and health care practices. In *Springer Nature Singapore Pte Ltd* (Vol. 2). Springer Nature Singapore Pte Ltd. https://doi.org/10.1007/978-981-13-7205-6

Tadtong, S., Athikomkulchai, S., Worachanon, P., Chalongpol, P., Chaichanachaichan, P., & Sareedenchai, V. (2011). Antibacterial activities of rambutan peel extract. *J Health Res*, *25*(1), 35–37.

Takó, M., Kerekes, E. B., Zambrano, C., Kotogán, A., Papp, T., & Krisch, J. (2020). Plant phenolics and phenolic-enriched extracts as antimicrobial agents against food-contaminating microorganisms. *Antioxidants*, *9*(165), 1–21.

Tanvir, E. M., Hossen, M. S., Hossain, M. F., Afroz, R., Gan, S. H., Khalil, M. I., & Karim, N. (2017). Antioxidant properties of popular turmeric (Curcuma longa) varieties from Bangladesh. *Journal of Food Quality*, *2017*, 1–8. https://doi.org/10.1155/2017/8471785

Thinkratok, A., Supkamonseni, N., & Srisawat, R. (2014). Inhibitory potential of the rambutan rind extract and tannin against alpha-amylase and alpha-

glucosidase activities in vitro. *International Conference on Food, Biological and Medical Sciences*, 44–48. https://doi.org/10.15242/iicbe.c0114582

Thinkratok, A., Suwannaprapha, P., & Srisawat, R. (2014). Safety assessment of hydroethanolic rambutan rind extract: acute and sub-chronic toxicity studies. *Indian Journal of Experimental Biology*, *52*(10), 989–995.

Thitilertdecha, N., Teerawutgulrag, A., Kilburn, J. D., & Rakariyatham, N. (2010). Identification of major phenolic compounds from Nephelium lappaceum L. and their antioxidant activities. *Molecules*, *15*(3), 1453–1465. https://doi.org/10.3390/molecules15031453

Trisia, A., Philyria, R., & Toemon, A. N. (2018). Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun kalanduyung (Guazuma ulmifolia Lam.) terhadap pertumbuhan Staphylococcus aureus dengan metode difusi cakram (kirby-bauer). *Anterior Jurnal*, *17*(2), 136–143. https://doi.org/10.33084/anterior.v17i2.12

Tsong, J. L., Goh, L. P. W., Gansau, J. A., & How, S. E. (2021). Review of Nephelium lappaceum and Nephelium ramboutan-ake: a high potential supplement. *Molecules*, *26*(22). https://doi.org/10.3390/molecules26227005

Utami, R., Maranti, G. R., Furi, M., Octaviani, M., Muharni, S., & Aryani, F. (2021). Kadar fenolik dan flavonoid total serta aktivitas antioksidan dari ekstrak metanol akar, daun dan bunga simpur air (Dillenia suffroticosa Griff. Ex Hook). *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, *10*(2), 1–6.

Verdiana, M., Widarta, I. W. R., & Permana, I. D. G. M. (2018). Pengaruh jenis pelarut pada ekstraksi menggunakan gelombang ultrasonik terhadap aktivitas antioksidan ekstrak kulit buah lemon (Citrus limon (Linn.) Burm F.). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan*, *7*(4), 213–222.

Vila, J., Sáez-López, E., Johnson, J. R., Römling, U., Dobrindt, U., & Cantón, R. (2016). Escherichia coli: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiology Reviews*, *40*(4), 437–463. https://doi.org/10.1093/femsre/fuw005

Vuolo, M. M., Lima, V. S., & Maróstica Junior, M. R. (2019). Phenolic compounds: structure, classification, and antioxidant power. In *Bioactive Compounds: Health Benefits and Potential Applications* (pp. 33–50). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814774-0.00002-5

Wahyuni, S., & Marpaung, M. P. (2020). Penentuan kadar alkaloid total ekstrak akar kuning (Fibraurea chloroleuca Miers) berdasarkan perbedaan konsentrasi etanol dengan metode spektrofotometri uv-vis. *Dalton : Jurnal Pendidikan Kimia Dan Ilmu Kimia*, *3*(2), 52–61. https://doi.org/10.31602/dl.v3i2.3911

Wardhani, R. A. P., & Supartono. (2015). Uji aktivitas antibakteri ekstrak kulit buah rambutan (Nephelium lappaceum L.) pada bakteri. *Indonesian Journal*

of Chemical Science, *4*(1), 46–51.

Wells, B. G., DiPiro, J. T., Schwinghammer, T. L., & DiPiro, C. V. (2015). *Pharmacotherapy handbook* (9th ed.). McGraw-Hill Education.

Wen, C., Zhang, J., Zhang, H., Dzah, C. S., Zandile, M., & Duan, Y. (2018). Advances in ultrasound assisted extraction of bioactive compounds from cash crops – a review. *Ultrasonics Sonochemistry*, *48*, 1–59. https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2018.07.018

WHO. (2017). *Diarrhoeal disease*. World Health Organization. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease

Wowor, M. G. G., Tampara, J., Saogo, S. P., Suryanto, E., & Momuat, L. I. (2022). Skrining fitokimia dan uji antibakteri masker peel-off ekstrak etanol daun kalu burung (Barleria prionitis L.). *Jurnal Ilmiah Sains*, *22*(1), 75–86. https://doi.org/10.35799/jis.v22i1.38954

Wuriana, Z. F., Lukiati, B., & Sulasmi, E. S. (2019). Karakterisasi fitokimia ekstrak metanol ental dan Rhizoma Pteris linearis Poir. *Jurnal Ilmu Hayat*, *3*(2), 64–71. http://journal2.um.ac.id/index.php/jih/article/view/22596%0Ahttp://journal2.um.ac.id/index.php/jih/article/download/22596/8258

Wyllie, R., & Hyams, S. J. (2021). Pediatric gastrointestinal and liver disease. In *Saunders, An Imprint of Elsevier Inc.* (6th ed.). Elsevier.

Yan, Y., Li, X., Zhang, C., Lv, L., Gao, B., & Li, M. (2021). Research progress on antibacterial activities and mechanisms of natural alkaloids: a review. *Antibiotics*, *10*(318), 1–30. https://doi.org/10.3390/antibiotics10030318

Yulian, W., & Ismail, R. (2023). Uji aktivitas antijamur fungi endofit tanaman sarang semut (Myrmecodia pendans) terhadap jamur Candida albicans. *PHARMACY GENIUS*, *02*(01), 31–42.

Yulianthi, N. N. S., Suhendra, L., & Wrasiati, L. P. (2017). Pengaruh perbandingan jenis pelarut terhadap kandungan senyawa total fenol, α-tokoferol, dan total karotenoid ekstrak Sargassum polycystum. *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*, *5*(4), 1–10.

Yuvakkumar, R., Suresh, J., Nathanael, A. J., Sundrarajan, M., & Hong, S. I. (2014). Novel green synthetic strategy to prepare ZnO nanocrystals using rambutan (Nephelium lappaceum L.) peel extract and its antibacterial applications. *Materials Science and Engineering C*, *41*, 17–27. https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.04.025

Zaynab, M., Sharif, Y., Abbas, S., Afzal, M. Z., Qasim, M., & Khalofah, A. (2021). Saponin toxicity as key player in plant defense against pathogens.

Toxicon, *193*, 21–27. https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2021.01.009

Zhang, Q. W., Lin, L. G., & Ye, W. C. (2018). Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chinese Medicine*, *13*(20), 1–26. https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x