



**HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) STRAIN BALB/C
SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
TAPAK DARA (*Catharanthus roseus*)**

SKRIPSI

Oleh:

**Siti Nur Aisyah
NIM 141810401039**

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2018**



**HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) STRAIN BALB/C
SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
TAPAK DARA (*Catharanthus roseus*)**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Biologi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Sains

Oleh:

**Siti Nur Aisyah
NIM 141810401039**

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2018**

PERSEMBAHAN

Dengan menyebut asma Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, skripsi ini penulis persembahkan kepada:

1. Ibunda Endang dan Ayahanda M. Marji tercinta, terimakasih atas segala limpahan do'a, kasih sayang, pengorbanan moril dan materi, serta dukungan yang tiada henti;
2. kedua keluarga besar yang tiada henti memberikan doa dan motivasi;
3. guru-guruku sejak, SDN Blado Kulon 2, SMPN 2 Tegalsiwalan, SMAN 1 Gending yang telah mendidik dan membagikan ilmunya;
4. Almamater Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

MOTTO

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan”

(QS. Al-Insyirah: 5-6)

“Allah menyukai orang yang sabar”

(QS. Ali’Imran 146)



*) Kementerian Agama Republik Indonesia, Yayasan Penyelenggara Penterjemah/Pentafsir Al Qur'an. 1971. *Mushaf Al-Qur'an dan Terjemahannya*. Jakarta: Nur Publishing.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Siti Nur Aisyah

NIM : 141810401039

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)" adalah benar-benar hasil karya ilmiah sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Penelitian ini didanai oleh Dra. Mahriani, M.Si dan dengan sumber dana mandiri tidak dapat dipublikasikan tanpa ijin dari pihak yang mendanai. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 22 Juli 2018
Yang Menyatakan,

Siti Nur Aisyah
NIM 141810401039

SKRIPSI

**HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) STRAIN BALB/C
SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
TAPAK DARA (*Catharanthus roseus*)**

Oleh

**Siti Nur Aisyah
NIM 141810401039**

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dra. Mahriani, M.Si
Dosen Pembimbing Anggota : Dr. Hidayat Teguh Wiyono, M.Pd

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “**Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)**”, telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal :

Tempat : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember

Tim Penguji,

Ketua,

Anggota I,

Dra. Mahriani, M.Si
NIP 195703151987022001

Dr. Hidayat Teguh Wiyono, M.Pd
NIP 195805281988021002

Anggota II,

Anggota III,

Dr. Dra. Rike Oktarianti, M.Si
NIP 196310261990022001

Eva Tyas Utami, S.Si., M.Si
NIP 197306012000032001

Mengesahkan
Dekan

Drs. Sujito, Ph.D
NIP 196102041987111001

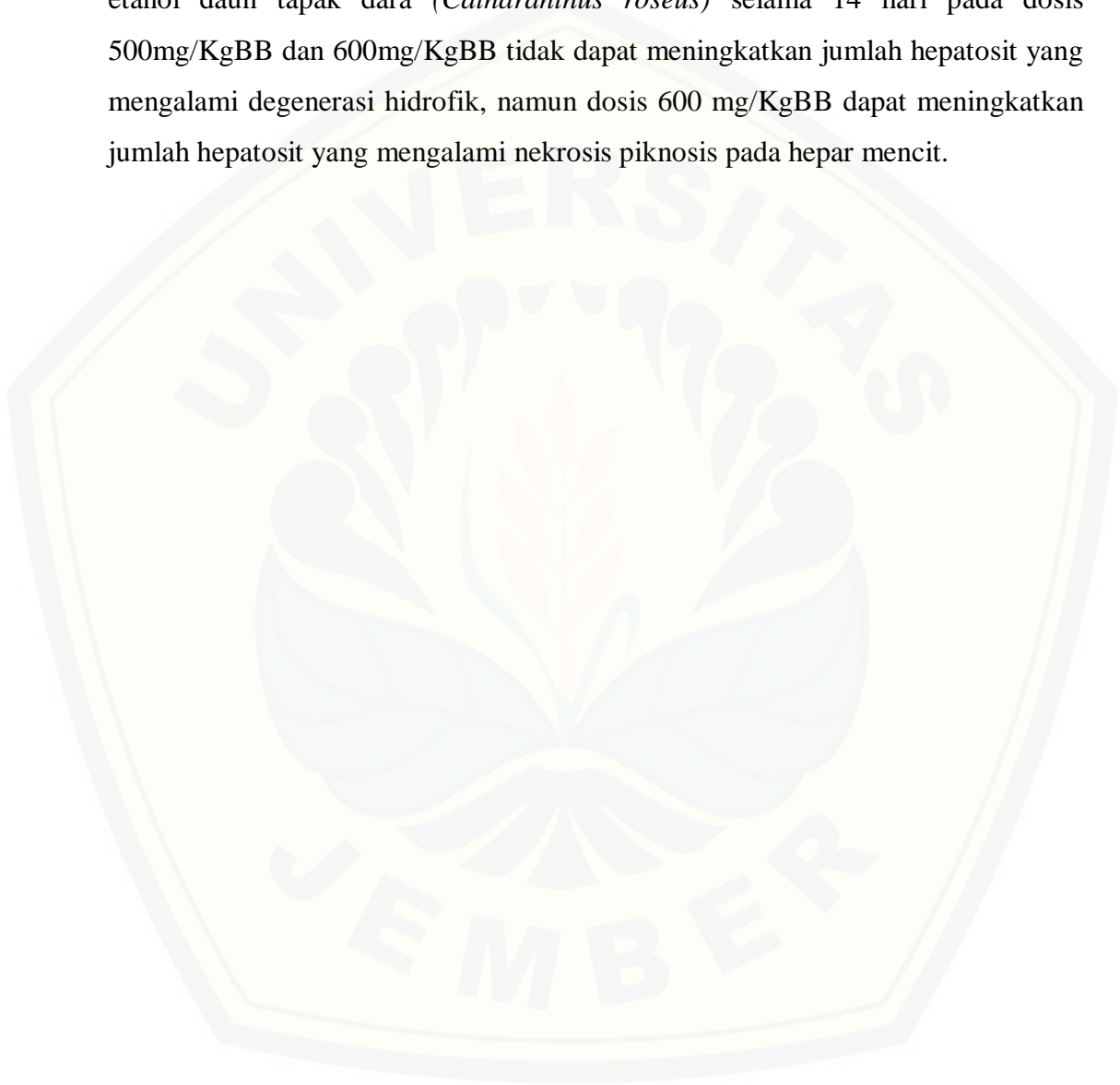
RINGKASAN

Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*): Siti Nur Aisyah, 141810401039; 34 halaman; Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Tapak dara (*Catharanthus roseus*) merupakan spesies tanaman yang termasuk ke dalam famili Apocynaceae. Tanaman tapak dara memiliki berbagai macam senyawa aktif sehingga mampu mengobati berbagai macam penyakit salah satunya sebagai antikanker. Senyawa aktif yang terkandung dalam tapak dara ada adalah asam fenol, flavonoid, dan alkaloid. Alkaloid merupakan senyawa yang paling banyak ditemukan pada tanaman ini diantaranya vinblastin dan vincristin. Vinblastin dan vincristin adalah senyawa berpotensi sebagai obat antikanker karena dapat menghambat perakitan benang spindel yang diperlukan untuk pemisahan kromosom pada saat proses mitosis sehingga sel kanker tidak dapat bermitosis. Penggunaan tapak dara dalam jangka panjang dapat memberikan dampak yang negatif bagi organ tubuh khususnya pada organ hepar karena dapat menyebabkan kerusakan berupa degenerasi dan nekrosis. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun tapak dara terhadap histopatologi hepar mencit khususnya degenerasi hidrofik dan nekrosis piknosis pada hepatosit.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode eksperimental dengan hewan uji berupa mencit strain Balb/C sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kontrol (mencit tanpa perlakuan), dosis 1 (mencit diberi ekstrak daun tapak dara 500mg/KgBB), dan dosis 2 (mencit diberi ekstrak tapak dara 600mg/KgBB). Pemberian ekstrak daun tapak dara dilakukan secara oral (*gavage*) sebanyak 1ml/hari sesuai dosis yang ditentukan. Data yang diperoleh berupa jumlah hepatosit degenerasi hidrofik dan nekrosis piknosis dianalisis menggunakan SPSS versi 22.0 uji nonparametrik *Kruskal-Wallis* dengan taraf kepercayaan 95% atau nilai $\alpha=0,05$. Selanjutnya untuk mengetahui beda nyata antar kelompok dilakukan uji lanjutan nonparametrik *Wilcoxon*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah hepatosit degenerasi hidrofik tidak berbeda nyata pada dosis 500mg/KgBb dan 600mg/KgBB, namun dosis 600mg/KgBB menunjukkan berbeda nyata pada jumlah hepatosit nekrosis piknosis hepat mencit. Kesimpulan pada penelitian ini adalah pemberian ekstrak etanol daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) selama 14 hari pada dosis 500mg/KgBB dan 600mg/KgBB tidak dapat meningkatkan jumlah hepatosit yang mengalami degenerasi hidrofik, namun dosis 600 mg/KgBB dapat meningkatkan jumlah hepatosit yang mengalami nekrosis piknosis pada hepar mencit.



PRAKATA

Puji Syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul “Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Dra. Mahriani, M.Si., selaku Dosen Pembimbing Utama dan Dr. Hidayat Teguh Wiyono, M.Pd., selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran serta perhatiannya guna memberikan bimbingan dan pengarahan demi terselesaikannya penulisan skripsi ini;
2. Dr. Rike Oktarianti, M.Si., selaku Dosen Penguji I dan Eva Tyas Utami, S.Si, M.Si., selaku Dosen Penguji II, yang telah membantu memberikan saran serta kritik dalam penulisan skripsi ini;
3. Prof. Dr. Sudarmadji, MA, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing serta memberikan masukan dan saran selama penulis menjadi mahasiswa;
4. Ir. Efie Fadrijyah Eka Dewi, M.ST., selaku Teknisi Laboratorium Zoologi dan yang telah banyak meluangkan waktunya untuk membantu demi kelancaran selama penulis melakukan penelitian;
5. nenekku Birahma yang sangat aku sayangi, terima kasih atas segala kasih sayang dan doanya yang tak pernah henti;
6. keluarga besarku tercinta, terimakasih atas segala limpahan doa dan motivasi demi kelancaran dalam segala urusanku;
7. rekan kerja selama penelitian Masrurotul Hasanah, Nur Farkah, Iis Magfiroh, Dwi Ayu Nur Isadatul Ilmiyah, dan Nur Aisyah Septiana terima kasih atas

kerjasama, kebersamaan, dan motivasinya, sangat beruntung punya teman sekaligus tim seperti kalian;

8. teman-teman laboratotium Zoologi Maulfi Dwi Lestari, Yeni Febriana, Lidya Maziyatun Nikmah, dan Sofiwati Elok terimakasih atas bimbingan dan motivasinya;
9. teman-teman angkatan 2014, terima kasih selama ini telah menjadi penyemangat dan juga motivasiku;
10. teman-teman kos Nurbani 73, terima kasih kalian atas dukungan yang kalian berikan;
11. semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, terima kasih telah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Jember, 20 Juli 2018

Penulis

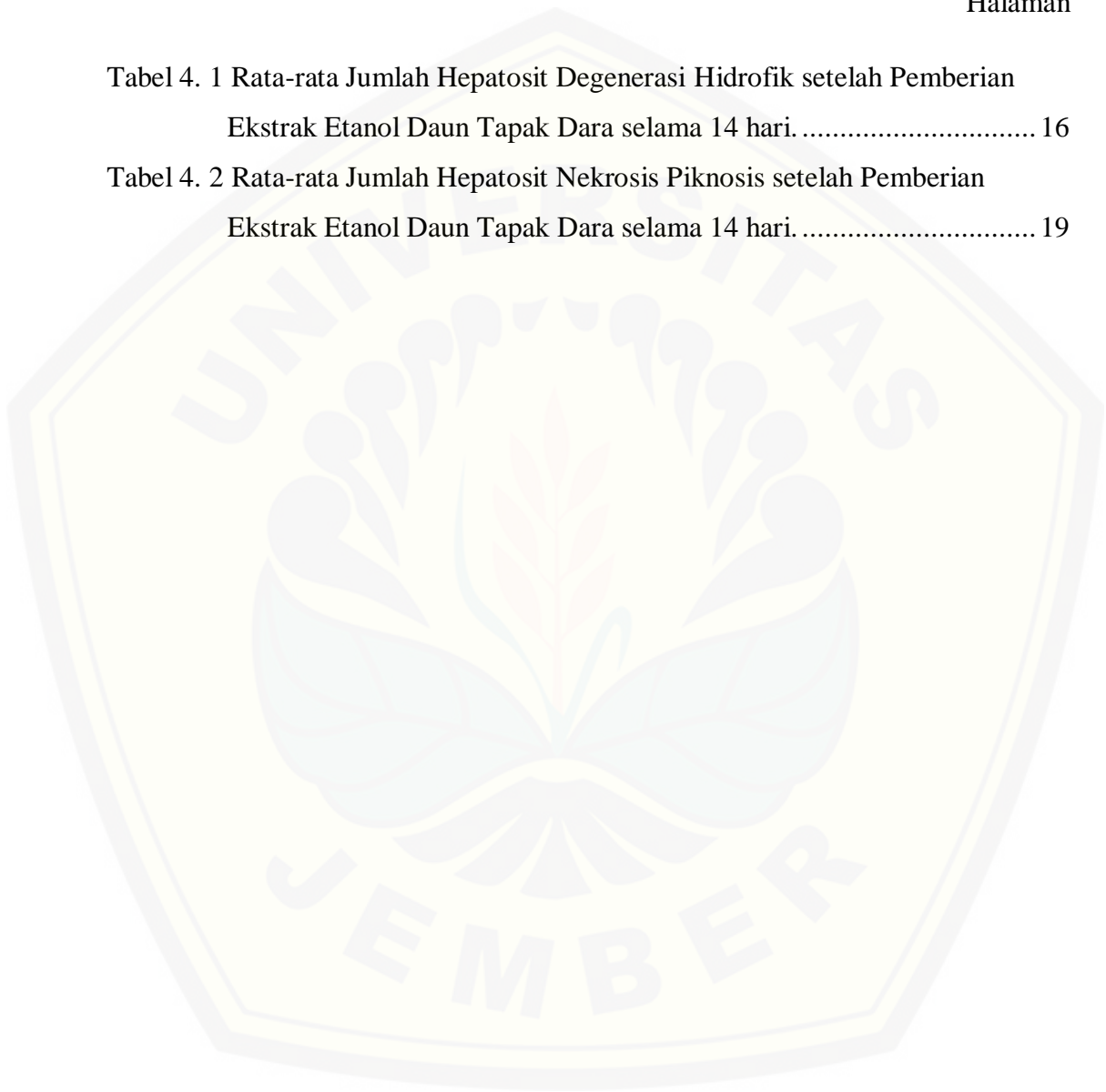
DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBING	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan.....	2
1.4 Batasan Masalah.....	2
1.5 Manfaat.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Potensi Tapak Dara Sebagai Obat Tradisional Dan Dampak Negatifnya.....	4
2.2 Anatomi dan Histologi Hepar	6
2.3 Hipotesis	10
BAB 3. METODE PENELITIAN	11
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	11
3.2 Alat dan Bahan	11

3.3 Rancangan Penelitian	11
3.4 Alur Penelitian	12
3.5 Metode Penelitian	13
3.5.1 Persiapan Hewan uji	13
3.5.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara	13
3.5.3 Perlakuan pada Hewan Uji	13
3.5.4 Pembuatan Preparat Histologi Hepar	13
3.5.5 Pengamatan Preparat Histopatologi Hepar Mencit	15
3.6 Parameter Penelitian	15
3.7 Analisis data	15
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	16
4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara Terhadap Jumlah Hepatosit Degenerasi Hidrofik	16
4.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara Terhadap Jumlah Hepatosit Nekrosis Piknosis	18
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	22
5.1 Kesimpulan	22
5.2 Saran	22
DAFTAR PUSTAKA	23
LAMPIRAN	30

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4. 1 Rata-rata Jumlah Hepatosit Degenerasi Hidrofik setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara selama 14 hari.	16
Tabel 4. 2 Rata-rata Jumlah Hepatosit Nekrosis Piknosis setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara selama 14 hari.	19



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Tanaman Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>).	4
Gambar 2. 3 Struktur Anatomi Hepar Tikus.	7
Gambar 2. 4 Struktur Histologi Hepar Manusia.	8
Gambar 2. 5 Histopatologi Hepar mencit Balb/C.	9
Gambar 3. 1 Alur kegiatan Penelitian.	12
Gambar 4. 1 Penampang Melintang Hepar Mencit Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara Selama 14 hari Dengan Pewarnaan HE (Degenerasi Hidrofik).	18
Gambar 4. 2 Penampang Melintang Hepar Mencit Betina Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara Selama 14 hari Dengan Pewarnaan HE (Nekrosis Piknosis).	21

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A. Penentuan Dosis Ekstrak Daun Tapak Dara.....	30
Lampiran B. Hasil Analisis Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara terhadap Jumlah Hepatosit yang Mengalami Degenerasi Hidrofik dan Nekrosis Piknosis	32
Lampiran C. Hasil Analisis Uji <i>Wilcoxon</i> Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara terhadap Jumlah Hepatosit yang Mengalami Degenerasi Hidrofik dan Nekrosis Piknosis	33
Lampiran D. Uji T Berpasangan (Paired T test).....	33

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tapak dara (*Catharanthus roseus*) merupakan spesies tanaman yang termasuk dalam famili Apocynaceae dan banyak dimanfaatkan sebagai tanaman hias. Namun ini tanaman tapak dara juga banyak digunakan dalam bidang pengobatan herbal untuk berbagai macam penyakit seperti kanker, malaria, sembelit, diuretika, diabetes melitus, hipertensi, dan kolesterol karena mengandung berbagai macam senyawa kimia (Dalimartha, 1999; Jaleel *et al.*, 2009).

Komponen senyawa aktif yang terkandung dalam tapak dara (*Catharanthus roseus*) berupa asam fenolik, flavonoid dan alkaloid (Aruna *et al.*, 2015). Senyawa alkaloid merupakan komponen yang paling banyak ditemukan pada tumbuhan ini seperti vinblastin, vincristin, dan vindelin (Aruna *et al.*, 2015). Tanaman tapak dara banyak dimanfaatkan dalam pengobatan antikanker karena adanya senyawa alkaloid seperti vinblastin dan vincristin (Negi, 2011). Senyawa vinblastin dan vincristin sering disebut dengan agen antimitosis karena mengikat tubulin pada saat pembelahan sel (Mardiyarningsih dan Ismiyati, 2014). Ikatan yang terjadi menyebabkan terhambatnya perakitan mikrotubula sehingga pembelahan mitosis terganggu dan pertumbuhan sel kanker menjadi terhambat (Mousavi *et al.*, 2013; Sutrisna, 2015).

Dampak penggunaan tanaman tapak dara secara terus menerus dapat menyebabkan gangguan pada beberapa organ tubuh seperti hepar dan ginjal (Elshama *et al.*, 2014). Menurut Upmayu *et al.*, (2009) dan Adly, (2013), kandungan senyawa vincristin merupakan salah satu komponen utama tapak dara yang dapat menyebabkan kerusakan pada hepar seperti terjadinya degenerasi dan nekrosis pada hepatosit. Dewi dan Saraswati, (2009), melaporkan bahwa pemberian rebusan daun tapak dara pada mencit (*Mus musculus*) dengan dosis 10gr/100ml dan 20gr/100ml yang diberikan selama 14 hari, mengakibatkan

kerusakan pada struktur histologi hepar yaitu terjadinya degenerasi sel yang ditandai dengan pembengkakan pada hepatosit. Vutukuri *et al.*, (2017) menyebutkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun tapak dara pada tikus dengan dosis 300 mg/KgBB selama 14 hari menyebabkan terjadinya degenerasi pada hepatosit. Degenerasi sel bersifat *reversible*, akan tetapi apabila berjalan terus menerus dengan dosis yang berlebihan maka sel tidak dapat kembali dalam keadaan semula dan akan berkembang menjadi nekrosis (Price dan Wilson, 1995; Himawan, 1994). Nekrosis merupakan suatu kematian sel atau jaringan pada organisme hidup yang diakibatkan oleh beberapa faktor antara lain senyawa-senyawa toksik dan sinar radioaktif (Underwood, 1999; Barata *et al.*, 2011).

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun tapak dara terhadap histopatologi hepar mencit strain Balb/C, khususnya degenerasi dan nekrosis pada hepatosit.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) terhadap degenerasi dan nekrosis pada hepatosit hepar mencit (*Mus musculus*) strain Balb/C?

1.3 Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) terhadap degenerasi dan nekrosis pada hepatosit hepar mencit (*Mus musculus*) strain Balb/C.

1.4 Batasan Masalah

Pada penelitian ini digunakan tanaman tapak dara yang berbunga ungu dan pengamatan histopatologi hepar dilakukan pada hepatosit yang mengalami degenerasi hidrofik dan nekrosis piknosis.

1.5 Manfaat

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat bahwa penggunaan tanaman tapak dara dalam waktu jangka panjang memberikan efek negatif bagi tubuh khususnya terhadap histopatologi hepar.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Potensi Tapak Dara Sebagai Obat Tradisional Dan Dampak Negatifnya

Catharanthus roseus atau yang dikenal dengan tapak dara adalah tanaman yang termasuk kedalam famili Apocynanaceae, sebagian besar tanaman ini dibudidayakan sebagai tanaman hias. Tapak dara merupakan jenis tanaman herba yang dapat tumbuh hingga mencapai 1 meter, termasuk tanaman yang bersifat perennial atau dapat hidup kurang lebih selama dua tahun. Daunnya berwarna hijau berbentuk lonjong dan bunganya memiliki 5 helai mahkota berbentuk terompet, warna bunga ada yang putih, merah muda, atau putih dengan bercak merah ditengahnya (Dalimartha, 1999; Pandiangan dan Nainggolan, 2006; Lombonbitung *et al.*, 2015). Gambar tanaman tapak dara dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Tanaman tapak dara (*Catharanthus roseus*) (Dalimartha, 1999).

Tapak dara diketahui memiliki beberapa macam komponen senyawa aktif yang ditemukan pada organ akar, batang, daun, hingga bunga (Widyastuti dan Suarsana, 2011). Komponen senyawa aktif yang terdapat pada tanaman tapak dara adalah asam fenolik, flavonoid, dan alkaloid. Senyawa alkaloid pada tanaman tapak dara merupakan senyawa yang paling banyak ditemukan. Hampir 400 jenis alkaloid telah diisolasi dari tanaman tersebut diantaranya vinblastin, vincristin, dan vindelin (Aruna *et al.*, 2015). Dengan kandungan senyawa tersebut, tanaman tapak dara banyak diminati dan dimanfaatkan dalam bidang kesehatan untuk mengobati penyakit seperti malaria, sembelit, diuretika, diabetes melitus, hipertensi, hiperkolesterol, dan antikanker (Dalimartha, 1999; Jaleel *et al.*, 2009).

Beberapa senyawa alkaloid yang diisolasi dari tanaman tapak dara seperti vinblastin dan vincristin merupakan senyawa yang berpotensi dalam mengobati penyakit kanker (Negi, 2011). Senyawa tersebut banyak dimanfaatkan untuk pengobatan anti kanker karena memiliki sifat antimitosis yaitu mengikat tubulin sebagai penyusun mikrotubul sehingga menghambat perakitan benang spindle yang diperlukan untuk pemisahan kromosom pada tahap anafase mitosis, hal tersebut menyebabkan proses mitosis terhenti pada tahap metafase (Reddy dan Reddy, 2012; Gajalakshmi *et al.*, 2013; Lerbie dan Offei, 2014).

Tapak dara selain menjadi alternatif untuk mengobati berbagai penyakit seperti kanker, jika dikonsumsi dalam dosis tinggi dan jangka waktu lama dapat mengganggu fungsi dari organ tubuh lainnya. Menurut Dewi dan Sarawati (2009), rebusan daun tapak dara pada dosis 10gr/100ml dan 20gr/100ml yang diberikan selama 14 hari menyebabkan kerusakan pada i hepar mencit yaitu terjadi degenerasi sel yang ditandai dengan pembengkakan pada hepatosit karena adanya penimbunan cairan pada sitoplasma yang disebabkan oleh gangguan pengaturan cairan dalam sel. Menurut Upmayu *et al.*, (2009) dan Adly, (2013), gangguan yang terjadi pada sel hepar seperti degenerasi dan nekrosis tersebut diakibatkan oleh adanya senyawa alkaloid khususnya vincristin.

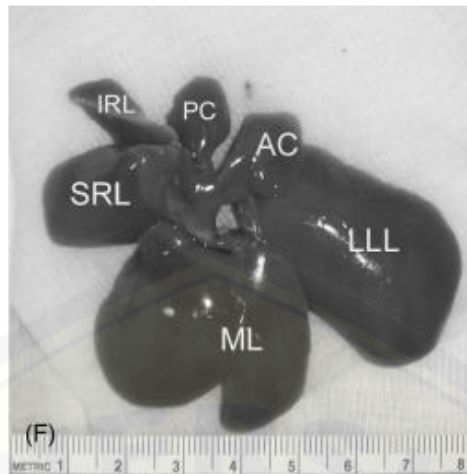
Penelitian yang dilakukan Kevin *et al.*, (2012) juga menyatakan bahwa ekstrak metanol daun tapak dara pada dosis 1000mg/KgBB bersifat sangat toksik

karena dapat menyebabkan terjadinya diare bahkan kematian pada tikus. Penelitian lain yang dilakukan oleh Elshama *et al.*, (2014), menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun tapak dara dengan dosis 300mg/KgBB dan 400mg/KgBB yang diberikan selama 90 hari menyebabkan terjadinya nekrosis pada hepatosit tikus. Pada penelitian ini pelarut yang digunakan adalah larutan etanol. Pelarut etanol digunakan untuk melarutkan senyawa pada daun tapak dara karena bersifat polar dan efektif dalam melarutkan senyawa aktif yang juga bersifat polar seperti alkaloid (Houghton dan Raman, 1998).

2.2 Anatomi dan Histologi Hepar

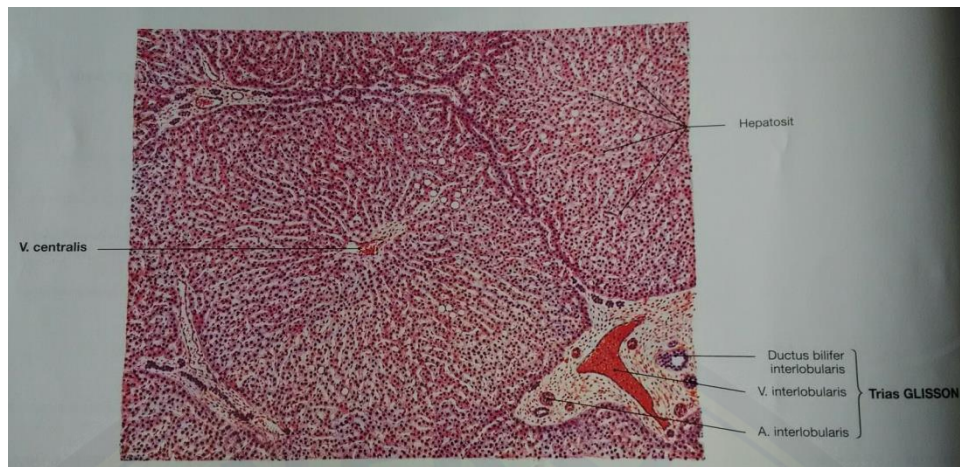
Hepar adalah organ terbesar dalam tubuh yang terletak di dalam rongga perut di bawah diaphragma dan memiliki peranan penting dalam metabolisme tubuh seperti metabolisme karbohidrat, metabolisme protein, metabolisme lemak, menyimpan glikogen, vitamin A, D dan B12. Selain itu, hepar juga memiliki kemampuan untuk mendetoksifikasi zat-zat beracun dari darah dan menghasilkan cairan empedu (Shier *et al.*, 2000; Junquiera, 2007).

Secara anatomi, hepar tikus terdiri atas 4 lobus yaitu lobus tengah (ML), lobus kanan (RL), lobus lateral kiri (LLL), dan lobus kauda (CL). Lobus tengah (ML) merupakan lobus yang terbesar dengan menempati 38% dari berat hepar. Lobus kanan (RL) dibagi menjadi 2 lobus yaitu lobus kanan superior (SRL) yang berukuran lebih besar dan lobus kanan inferior (IRL). Lobus kauda (CL) terletak dibelakang lobus lateral kiri (LLL) yang dibagi menjadi 2 bagian yaitu kauda posterior (PC) dan kauda anterior (AC) (Martins dan Neuhaus, 2007). Gambar struktur anatomi hepar tikus dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2. 2 Struktur anatomi hepar tikus. Lobus tengah atau median (ML), lobus kanan (RL), lobus kanan superior (SRL), lobus kanan inferior (IRL), lobus lateral kiri (LLL), lobus kaudatus (CL), kaudatus posterior (PC), dan kaudatus anterior (AC) (Martins & Neuhaus, 2007).

Secara umum, struktur histologi hepar pada mencit sama dengan semua jenis mamalia (Harada *et al.*, 1999). Hepar dibungkus oleh kapsula berupa jaringan ikat tipis yang berkembang menjadi kapsula Glisson dan didalamnya terdapat beberapa pembuluh darah kecil. Lobulus hepar merupakan unit struktural hepar yang berbentuk hexagonal dan dibatasi oleh jaringan intratubular. Lobulus hepar terdiri atas sel-sel parenkim (hepatosit) yang tersusun secara radial pada vena sentralis dan dipisahkan oleh sebuah celah atau sinusoid hepar (Geneser, 1994). Hepatosit berbentuk poligonal dengan membran sel yang terlihat jelas dan inti berbentuk bulat (Bloom dan Fawcett, 1962; Lesson *et al.*, 1996). Hepatosit berperan dalam memproduksi cairan empedu yang berwarna coklat kekuningan sebagai produk dari ekskresi dan sekresi dari sistem pencernaan (Tortora dan Derrickson, 2014). Gambar histologi hepar manusia dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2. 3 Struktur histologi hepar manusia (Paulsen dan Waschke, 2010).

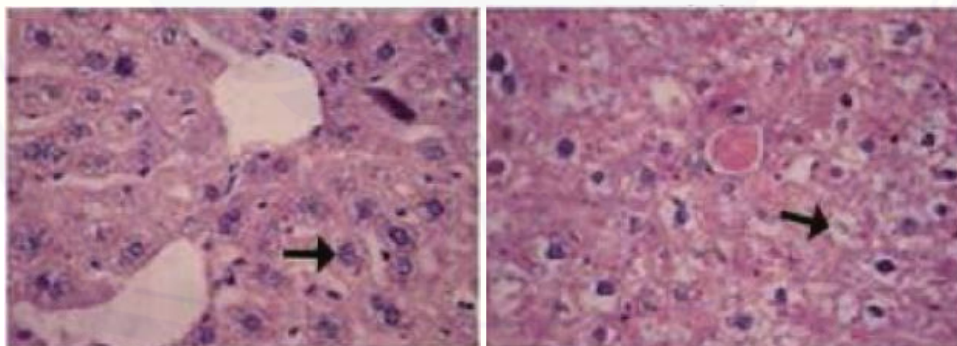
Hepar juga memiliki keterbatasan fungsi detoksifikasi sebagai efek overdosis zat toksik (Sibarani *et al.*, 2013). Toksikan yang memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal kemudian dibawa menuju hati oleh vena porta (Lu, 1995). Sebagian dari senyawa toksik yang tertimbun atau terakumulasi pada jaringan hepar menimbulkan terjadinya gangguan pada sistem metabolisme tubuh. Kondisi ini menyebabkan kerusakan pada hepar seperti terjadinya degenerasi dan nekrosis (Martini, 1992).

Degenerasi sel merupakan suatu perubahan struktur sel sebelum terjadi kematian sel (Spector dan Spector, 1993). Degenerasi sel dibedakan atas degenerasi hidrofik dan degenerasi lemak. Degenerasi hidrofik bersifat *reversible*, ditandai dengan pembengkakan sel, terbentuk ruang-ruang kosong (vakuola), dan granula-granula di dalam nukleus terlihat jelas akibat retensi air dan ion natrium (Mutschler, 1991). Degenerasi hidrofik akan menjadi *irreversible* (tetap) apabila rangsangan yang menimbulkan cedera tidak dihentikan sehingga sel akan mengalami degenerasi lemak (Price dan Wilson, 1995). Degenerasi lemak diakibatkan adanya akumulasi lemak yang bersifat abnormal di dalam sitoplasma, hal ini disebabkan oleh terjadinya perubahan metabolisme lemak (trigliserida) (Porth dan Matfin, 2008). Degenerasi lemak ini ditandai dengan terbentuknya

vakuola besar dan degenerasi lemak merupakan awal terjadinya suatu kematian sel atau nekrosis (Sudiono *et al.*, 2013).

Nekrosis adalah suatu kematian sel atau jaringan pada organisme hidup yang bersifat *irreversible* yang terjadi akibat adanya beberapa faktor diantaranya zat-zat toksik dan sinar radioaktif (Underwood, 1999; Kumar *et al.*, 2007; Barata *et al.*, 2011). Kematian pada sel atau jaringan meliputi tahapan perubahan inti yaitu piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Piknosis ditandai dengan inti sel yang menyusut dan tampak gelap karena kromatin mengkerut dan memadat. Karioreksis terjadi karena inti piknotik telah mengalami fragmentasi sehingga inti terdispersi didalam sitoplasma, sedangkan kariolisis telah terjadi lisis inti, sel tampak kosong karena inti dan kromatin menghilang, dan menyebabkan sel kehilangan kemampuan untuk menyerap zat warna (Candrasoma dan Taylor, 2005; Price dan Wilson, 1995).

Penelitian yang dilakukan oleh Utomo *et al.*, (2012), menunjukkan terjadinya gangguan sel yaitu adanya degenerasi hidrofik dan nekrosis pada hepatosit mencit setelah pemberian pemanis buatan dengan dosis 5 mg/KgBB dan 15 mg/KgBB selama 30 hari. Hepatosit yang mengalami degenerasi dan nekrosis dapat dilihat pada Gambar 2.5.



(a) degenerasi hidrofik dan (b) nekrosis

Gambar 2. 4 Histopatologi hepar mencit Balb/C. (Utomo *et al.*, 2012).

2.3 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah pemberian ekstrak daun tapak dara menyebabkan peningkatan jumlah hepatosit yang mengalami degenerasi hidrofik dan nekrosis piknosis.



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Zoologi dan Botani, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Jember, pada bulan Februari 2018.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan antara lain kandang mencit berukuran 34 x 25 x 12 cm terbuat dari bak plastik dan penutup dari ram kawat besi, botol minum mencit, corong plastik, baki plastik, kertas koran, mortar porselin, saringan tepung 60 mesh, sendok *stainless steel*, baki *stainless steel*, oven (*incucell*), beaker glass 500 ml, botol *schott* (500 ml dan 1000 ml), kertas saring, cawan poselen, spatula, *rotary evaporator*, *waterbath*, timbangan analitik 200 x 0,1 gram (*Ohaus*), papan dan alat bedah, jarum sonde lambung berujung tumpul (20 gauge, 5 cm), *sput injection* (Terumo Syringe 1 cc/ml), *hot plate*, mikroskop (*Olympus*), dan optilab.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan antara lain daun tapak dara yang diperoleh dari desa Blado Kulon Probolinggo, 30 mencit betina (*Mus musculus*) strain Balb/C umur 3 bulan yang diperoleh dari Pusvetma, pakan pellet boiler (BR1), sekam padi, serbuk gergaji, aquades, etanol 70%, larutan PBS (*Phospat Buffer Saline*) formalin 10%, NaCl 0,9%, alkohol absolut, xylol, parafin, dan pewarna HE (Haematoxylin Eosin).

3.3 Rancangan Penelitian

Pada penelitian ini menggunakan 30 ekor mencit betina (*Mus musculus*) strain Balb/C umur 3 bulan dengan berat badan \pm 25 gram. Hewan uji dibagi

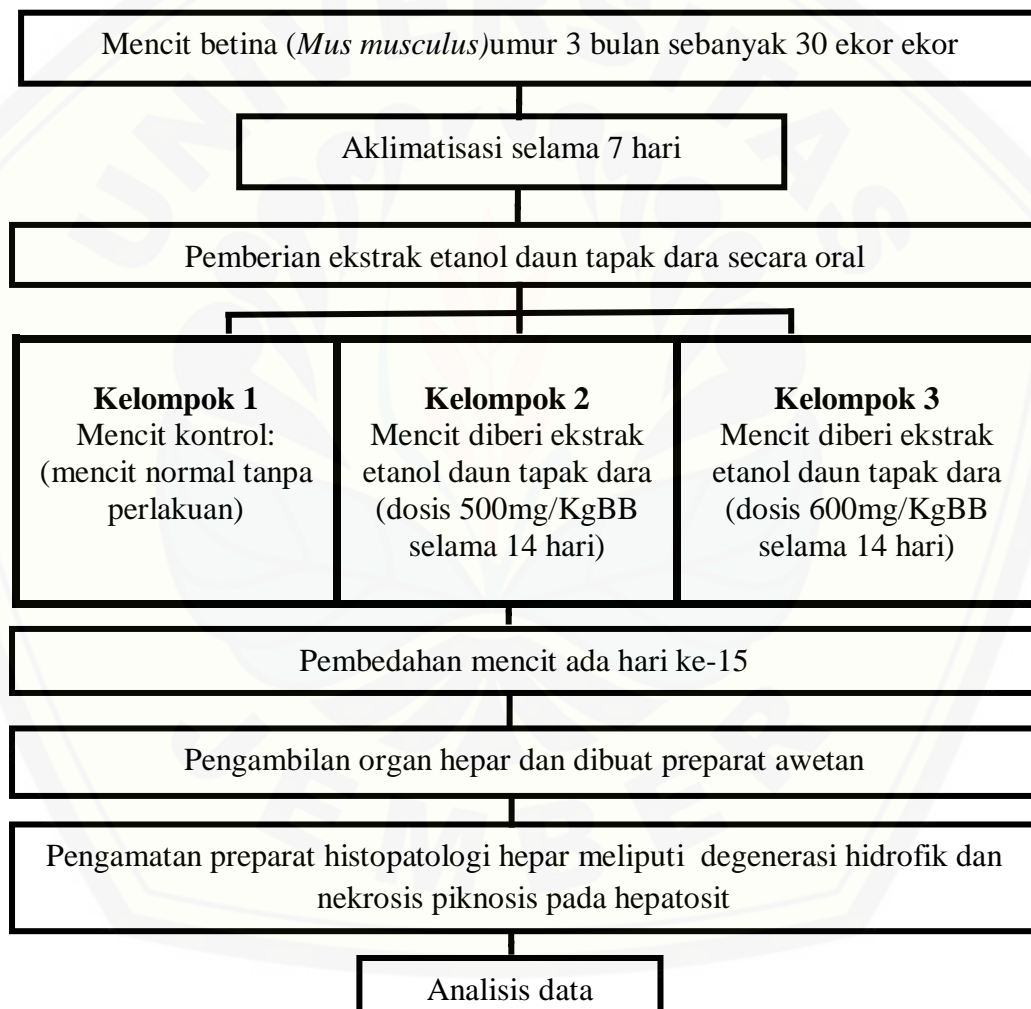
menjadi tiga kelompok dan 10 kali ulangan dengan *Rancangan Acak Lengkap* (RAL). Berikut pembagian kelompok uji penelitian ini:

Kelompok 1: kontrol (mencit tanpa diberi ekstrak etanol daun tapak dara)

Kelompok 2 : perlakuan dosis 1 (dosis 500mg/KgBBselama 14 hari)

Kelompok 3 : perlakuan dosis 2 (dosis 600mg/KgBB selama 14 hari)

3.4 Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur kegiatan penelitian

3.5 Metode Penelitian

3.5.1 Persiapan Hewan uji

Hewan yang digunakan adalah 30 ekor mencit betina (*Mus musculus*) strain Balb/C umur 3 bulan yang dipelihara di kandang berupa bak yang terbuat dari plastik dengan penutup dari ram kawat berukuran 34 x 25 x 12 cm, beralas sekam padi dan serbuk gergaji kayu. Mencit diberi pakan berupa pellet boiler (BR1), dan diberi minum air secara *ad libitum*.

3.5.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara

Daun tapak dara segar yang diperoleh dari Desa Blado Kulon Kecamatan Tegalsiwalan Kabupaten Probolinggo, dibersihkan terlebih dahulu dengan air mengalir kemudian ditiriskan. Selanjutnya dilakukan pengeringan menggunakan oven pada suhu 50°C selama 4 hari. Setelah pengeringan, daun tapak dara diblender dan diayak menggunakan ayakan 100 mesh sehingga didapatkan serbuk daun tapak dara. Serbuk daun tapak dara dimaserasi dengan larutan etanol 70% dengan perbandingan 1:10 selama 2x24 jam. Selanjutnya dilakukan evaporasi menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 80°C yang bertujuan untuk menguapkan pelarut (Cahyana, 2015). Ekstrak yang diperoleh kemudian dipekatkan pada suhu 70°C dengan menggunakan *waterbath* sehingga diperoleh ekstrak dalam bentuk pasta.

3.5.3 Perlakuan pada Hewan Uji

Pada penelitian ini perlakuan pada hewan uji dilakukan dengan memberikan ekstrak etanol daun tapak dara secara oral (*gavage*) menggunakan jarum sonde. Pemberian ekstrak etanol daun tapak dara sebanyak 1 ml sesuai dosis yang telah ditentukan (Lampiran A) selama 14 hari. Kemudian pada hari ke-15, dilakukan pembedahan, pengambilan organ hepar (lobus kanan), dan dilanjutkan dengan pembuatan preparat histologi menggunakan metode *parafin* (Suntoro, 1983).

3.5.4 Pembuatan Preparat Histologi Hepar

Pembuatan preparat histologi hepar menggunakan metode embedding parafin dilakukan pada ketiga kelompok hewan uji pada hari ke-15. Pembuatan

preparat histologi menggunakan metode *parafin* dilakukan dengan beberapa tahapan (Suntoro, 1983).

a. Fiksasi, dehidrasi, dan clearing

Organ hepar yang telah dicuci dengan NaCl 0,9% dimasukkan kedalam flakon yang berisi larutan PBS formalin 10%, kemudian dibiarkan selama 24 jam. Proses dehidrasi dilakukan dengan menggunakan alkohol bertingkat mulai dari konsentrasi 70%, 80%, dan 95% yang masing-masing dilakukan selama 30 menit, kemudian dimasukkan kedalam alkohol absolut dan xylol dengan perbandingan 3:1, 1:1, dan 1:3 selama 1-2 jam. Proses *clearing* organ hepar dilakukan dengan xylol selama 4-6 jam.

b. Infiltrasi dan *Embedding* (penanaman)

Infiltrasi dilakukan menggunakan parafin yang telah dicairkan, kemudian dilanjutkan dengan infiltrasi bertingkat menggunakan xylol parafin dengan perbandingan 1:1 selama 30 menit. Penggunaan parafin I, II, dan III masing-masing selama 30 menit pada suhu 50-56°C, kemudian dilakukan proses *embedding* (penanaman) organ hepar pada blok parafin yang telah dicairkan dengan cepat sebelum parafin membeku kembali.

c. Penyayatan dan perekatan

Penyayatan pada blok parafin yang telah berisi organ hepar dilakukan secara melintang menggunakan rotary microtom dengan ketebalan 6µm kemudian direkatkan pada gelas benda yang dilapisi dengan perekat gliserin dan albumin, kemudian disimpan dalam inkubator 4°C selama 24 jam, selanjutnya dilakukan pewarnaan dengan *Hematoxylin* dan *Eosin*.

d. Pewarnaan

Preparat hepar dideparafinasi dengan xylol selama 15 menit, kemudian didehidrasi dengan alkohol bertingkat dimulai dari alkohol absolut, alkohol 95%-20% dan aquades masing-masing sebanyak 3-4 kali celupan, kemudian dilakukan pewarnaan *Haematoxylin* selama 2-3 menit. Sediaan dimasukkan kembali kedalam alkohol 20%-70%, kemudian dilakukan pewarnaan *Eosin* selama 10 dan dilanjutkan alkohol bertingkat hingga Xylol I dan II selama 2-3 menit.

e. Penutupan

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian ekstrak daun tapak dara (*Catharantus roseus*) pada mencit (*Mus musculus*) strain Balb/C selama 14 hari dengan dosis 500 mg/KgBB dan 600 mg/KgBB tidak dapat meningkatkan jumlah hepatosit yang mengalami degenerasi hidrofik, namun dosis 600 mg/KgBB dapat meningkatkan jumlah hepatosit yang mengalami nekrosis piknosis.

5.2 Saran

Penelitian selanjutnya dapat dilakukan dengan meningkatkan dosis dan lama perlakuan untuk mengetahui efek lebih lanjut terhadap hepar..

DAFTAR PUSTAKA

- Adekomi, D. A. 2010. Madagascar Periwinkle (*Catharanthus roseus*) Enhances Kidney and Liver Functions in Wistar Rats. *Eur J Anat.* 14(3):111-119.
- Adikara, I. P. A., I. B. O. Wiyana, dan I. W. Sudira. 2013. Studi Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi Ekstrak Daun Kedondong (*Spondias dulcis* G.Forst) Secara Oral. *Buletin Veteriner Udayana.* 5(2). ISSN : 2085-2495.
- Adly, M. A. 2013. Histological and Histochemical Evaluation of Vincristine Hepato-renal Toxicity in Albino Rats and The Amelioration by Broccoli and Mustard Seeds Extracts. *Egypt. J. Zool.* 59:101-124.
- Aruna, M. S., M. S. Prabha, N. S. Priya, dan R. Nadendla. 2015. *Catharanthus roseus*: Ornamental Plant Is Now Medical Boutique. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics.* 5(3):1-4.
- Ashoka. B, V.L., K. Arunachalam, Narasimha, S. Jayaveera, S. Varadharajan, dan Banu. 2012. Hepatoprotective Activity of Methalonic Extract of *Ecrobolium viride* (FOR SSK) Alston Roots Against Carbon Tetrachloride Induce Hepatocyt. *IRJP.* 3(8).
- Aydogan, A., K. Sezer, O. Ozmen, M. Haligur, dan M. K. Albay. 2015. Clinical and Pathological Investigations of Accidental *Catharanthus roseus* Toxicity in Sheep. *Israel Journal of Veterinary Medicine.* 70(4): 51-56.
- Barata, I. K., I. B. OWinaya, A. A. A.A. M. Adi, dan I.B. W. Adnyana. 2011. *Patologi Veteriner Umum.* Denpasar : Swasta Nulus.
- Bloom, W., dan D. W. Fawcett. 1962. *A TextBook of Hystology.* Philadelphia, London: W. B. Saunders Company. 463.

- Cahyana, R. D. 2015. Aktivitas Antikalkuli Ekstrak Etanol Tapak Dara (*Catharanthus roseus*) Secara In Vitro dan In Vivo Pada Tikus Dengan Induksi Etilen Glikol. *Skripsi*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Chandrasoma, P., dan C. R. Taylor. 2005. *Ringkasan Patologi Anatomi Edisi 2*. Jakarta: EGC. 14.
- Cheville, N. F. 2006. *Introduction to Veterinary Pathology. 3PrdP ed.* Oxford: Blackwell Publishing.
- Dalimartha, S. 1999. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 1*. Jakarta: Trubus Agriwidya. 146-149.
- Dewi, U. K. dan T. R. Saraswati. 2009. Efek Rebusan Daun Tapak Dara pada Dosis dan Frekuensi yang Berbeda terhadap Kerusakan dan Akumulasi Glikogen pada Hepar Mencit (*Mus musculus*). *BIOMA*. 11(1):1-5.
- Elshama, S. S., H. E. H. Osman, dan A. E. El-Kenawy. 2014. Toxicological Evaluation of Chronic Administration of *Catharanthus roseus* Extract in The Adult Albino Rats. *Journal of Advances in Biology*. 6(1).
- Gajalakshmi, S., S. Vijayalakshmi, dan D. V. Rajeswari. 2013. Pharmacological Activities of *Catharanthus roseus* : A Prespective Review. *Int J Pharm Bio Sci*. 4(2): 431-439.
- Geneser, F. 1994. *Buku Teks Histologi*. Jakarta: Bina Rupa Aksara. 157-173.
- Guyton, A. C. dan J. E. Hall. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Setiawan, I. (Ed.). Edisi ke-9. Jakarta: EGC.
- Harada, T., E. Akiko, A. B. Gary, dan R. M. Robert. 1999. *Liver and Gallblader*. Di dalam: Maronpot RR, Gary AB, Beth WG, editor. *Pathology of The Mouse*. USA: Cache River Press. p.119-171.

- Himawan, S. 1994. *Patologi* Edisi 1. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 226-249.
- Hou, L., K. Liu, Y. Li, S. Ma, X. Ji, dan L. Liu. 2016. Necrotic Pyknosis Is A Morphologically and Biochemically Distinct Event From Apoptotic Pyknosis. *Journal of Cell Science*.129:3084-3090.
- Houghton, P. J. dan A. Raman. 1998. *Laboratory Handbook for the Fractionation of Natural Extracts*. New York : Chapman and Hall.
- Idrees, M., M. Naeem, M. Masroor, dan A. Khan.. 2010. The Superiority of cv 'rosea' Over cv 'Alba' of Periwinkle (*Catharanthus roseus* L.) in Alkaloid Production and Other Physiological attributes. *Turk J Biol*. 34:81-88.
- Jaleel, C. A., R. Gopi, dan R. Panneerselvam. 2009. Alterations in Non-enzymatic Antioxidant Components of *Catharanthus roseus* Exposed to Paclobutrazol, Gibberellic Acid and *Pseudomonas fluorescens*. *Plant Omics Journal* .2(1):30-40.
- James. A., L. Bilbiss, dan B. Y. Muhammad. 2007. The Effects of *Catharanthus roseus* (L) g. don 1838 Aqueous Leaf Extract on Some Liver Enzymes, Serum Proteins and Vital Organs. *Science World Journal*. 2(1):5-9.
- Junqueira, L.C., R. O. Carneiro, dan Kelley. 2007. *Histologi Dasar*. Edisi ke-5. Tambayang J., Penerjemah. Terjemahan dari *Basic Histology*. Jakarta: EGC.
- Kevin, L, Y. W., A. H. Hussin, I. Zhari, dan J. H. Chin. 2012. Sub-Acute Oral Toxicity Study of Metanol Leaves Extract of *Catharanthus roseus* in Rats. *Journal of Acute Disease*. 38-41
- Khan, H. 2007. Vinca alkaloids-Periwinkle Vine. *Interscience*.
<http://www3.interscience.wiley.com> diakses pada tanggal 8 Juni 2018

Kumar, V., R. S. Cotran, dan S. L. Robbins. 2007. *Buku Ajar Patologi* .7nded, Vol. 2. Jakarta : EGC.

Larbie, C. dan O. A. Offei. 2014. Anticancer Properties of Some Ornamental Plants On Knust Campus, Kumasi, Ghana. *International Journal of Phytopharmacology*. 5(5):366-370.

Lesson, C. R., T. S. Lesson, dan A. A. Paparo. 1990. *Buku Ajar Histologi Edisi 5*. Jakarta : EGC. 383-396

Lombonbitung, E., W. Tilaar, dan D. Pandiagan. 2015. Kandungan Vincristin pada Kalus *Catharanthus roseus* (L) G. DON yang Diberi Perlakuan Triptofan dan Vindolin. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi*. 4(4). ISSN 2302- 2493.

Lu, F. C. 1995. *Toksikologi Dasar. Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Resiko (Terjemahan)*. Edisi ke-2. Jakarta : UI Press.

Mardiyarningsih, A. dan N. Ismiyati. 2014. Cytotoxic Activity of Ethanol Extract of *Persea americana* Mill. Leaves on Hela Cervical Cancer Cell. *Trad. Med. J*. 19(1):24-28.

Martini, F. 1992. *Fundamental of Anatomy and Physiology. Edisi Ke-2*. USA: A Simon and Schuster Company.

Martins, P. N. A. dan P. Neuhaus. 2007. Surgical Anatomy of The Liver, Hepatic Vasculature and Bile Ducts in The Rat. *Liver International*. ISSN:1478-3223

Mora, E., E. M. L. Smith, C. Donohoe, dan D. L. Hertz. 2016. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Cancer Patients. *Am J. Cancer Res*. 6(11):2416-2430

Mousavi, M., A. R. Ilkhani, J. Mehrzad, A. Eghdami, dan M. Monajjemi. 2013. DFT Studies of Nano Anticancer on Vinblastine and Vincristine

Molecules. *International Journal Of Microbiology Research and Review*. 1(2)

Mutschler, Ernst. 1991. *Dinamika Obat*. Edisi 5. Penerjemah Mathilda B Widiyanto, Anna Setiadi Ranti. Bandung : ITB.

Negi, R. S. 2011. Fast In-Vitro Callus Induction in *Catharanthus roseus* - A Medicinally Important Plant Used in Cancer Therapy. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2(4):597.

Pandiangan, D. dan N. Nainggolan. 2006. Peningkatan Kandungan Katarantin pada Kultur Kalus *Catharanthus roseus* dengan Pemberian *Naphtalene Acetic Acid*. *Hayati*. 13(3):90-94.

Paulsen, F., & Waschke, J. 2010. *Sobotta Atlas Anatomi Manusia Organ-Organ Dalam Jilid 2*. Jakarta : EGC.

Price, S. A. dan L. M. Wilson. 2005. *Patofisiologi. Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Ed.6. Vol 1*. Terjemahan. EGC: Jakarta. p.47-48.

Porth, C., dan Matfin, G. 2008. *Pathophysiology: Concepts of Altered HealthStates 8th edition*. Lippincott Williams & Wilkins

Reddy. C. M. B. Dan G. V. S. Reddy. 2012. Validated Method for Vinblastin by Spectrophotometry in Bulk Drug and Pharmaceutical Formulations. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 4(7):3703-3707.

Robbins, S. L. dan V. Kumar. 1992. *Buku Ajar Patologi Edisi 4*. Jakarta:EGC. 1-26.

Shier, D., J. Butler, dan R. Lewis. 2000. *Essential of human Anatomy and Physiology*. North America: McGraw-Hill, Inc. 425-428.

- Sibarani, N. M. H., I. K. Barata, dan A. A. G. Arjana. 2013. Studi Histopatologi Hepar Tikus Putih yang Diinduksi Aspirin Pasca Pemberian Madu Per Oral. *Indonesia Medicus Veterinus*. 2(5): 488- 495.
- Spector, W.G. dan T. D. Spector. 1993 *Pengantar Patologi Umum* (Terjemahan.) Edisi Ke- 3. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. 148-149.
- Steadman, D. dan J. R. Harrison. 1983. An Investigation of The Mouse As a Model for Vincristine Toxicity. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 11(1):62-65.
- Sudiono, J. B., Komiadi., Andhyendrawan, dan B. Djimantoro, B. 2003. *Ilmu Patologi*. Jakarta : EGC. 13-14.
- Suntoro, S. H. 1983. *Metode Pewarnaan (Histologi dan Histokimia)*. Jakarta : Bhratara Karya Aksara.
- Sutrisna, E. 2015. *Catharanthus roseus* (Tapak Dara) :” A Controversial” Medical Plant In Indonesia. *Int. J. Ayurveda Pharm*. 6(5).
- Tortora, G. J., dan B. Derrickson. 2014. *Principles of Anatomy Physiology 14Th Edition*. Hoboken : John Wiley & Sons, Inc.
- Ukoha, A. L., S.C. Okereke, U. O. Arunsi, A. C. Ngwugo, A. B. Jack, S. C. Chukwodoruo, C. E. Nnonyelum, dan H. A Bello. 2017. Sub-Lethal Assessment of Aqueous Dried Leaf Extract of *Catharanthus roseus* (Linn.) G. Don in Male Albino Rats. *MOJ Toxicity*. 5(3):00068.
- Underwood, J. C. E. 1999. *General and Systemic Pathology*. United Kingdom: Churchill Livingstone.
- Upmanyu, R., J. Dvivedi, dan Y. Saxena, 2009. Hepatotoxic effect of vincristine. An experimental Study on Albino Rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 53 (3):265-270.

- Utomo, Y., A. Hisayat, M. Dafip, dan F. A. Sasi. 2012. Studi Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus* L.) Yang Diinduksi Pemanis Buatan. *Jurnal MIPA*. 35(2):122-129.
- Vukuturi, V. R., M. C. Das, M. Reddy, S. Prabodh, dan P. Sunethri, 2017. Evaluation of Acute Oral Toxicity of Ethanol Leaves Extract of *Catharanthus roseus* in Wistar Albino Rats. *J Clin Diagn Res*. 11(3): FF01–FF04.
- Widyastuti, S. dan I. N. Suarsana. 2011. Ekstrak Air Tapak Dara Menurunkan Kadar Gula dan Meningkatkan Jumlah Sel Beta Pankreas Kelinci Hiperqlikemia. *Jurnal Veteriner*. 12(7).
- Wu, J., A. Danielsson, dan M. A. Zem. 1999. Toxicity of Hepatotoxins: New Insight Into Mechanism and Therapy. *Exp. Opin. Invest. Drugs*. 8(5):585-607.

LAMPIRAN

A. Penentuan Dosis Ekstrak Daun Tapak Dara

1. Perhitungan dosis mencit 500 mg/kgbb

Dosis yang diberikan ada tikus 500 mg/kgbb

Konversi dari tikus ke mencit (20 gr) = 0,14

Rata-rata berat badan tikus yang digunakan umumnya= 200 gr

$$\text{Maka : } \frac{\text{berat badan tikus}}{1000} \times 500 \text{ mg}$$

$$\frac{200 \text{ gr}}{1000} \times 500 \text{ mg} = 100 \text{ mg}/200\text{gr BB tikus}$$

Kemudian dikonversikan ke mencit (20 gr)

$$100 \text{ mg} \times 0,14 = 14 \text{ mg}/20 \text{ gr BB mencit}$$

Rata-rata berat mencit yang digunakan sebesar 25 gr, maka perhitungan dosis yang dipakai untuk mencit disesuaikan dengan berat badan yang digunakan.

$$\frac{\text{rata-rata BB mencit}}{\text{BB mencit pada umumnya}} \times \text{konversi dari tikus ke mencit}$$

$$\frac{25 \text{ gr}}{20 \text{ gr}} \times 14 \text{ mg} = 17,5 \text{ mg}/25 \text{ gr BB mencit}$$

2. Perhitungan dosis mencit 600 mg/kgbb

Dosis yang diberikan ada tikus 600 mg/kgbb

Konversi dari tikus ke mencit (20 gr) = 0,14

Rata-rata berat badan tikus yang digunakan umumnya= 200 gr

$$\text{Maka : } \frac{\text{berat badan tikus}}{1000} \times 600 \text{ mg}$$

$$\frac{200 \text{ gr}}{1000} \times 600 \text{ mg} = 120 \text{ mg}/200\text{gr BB tikus}$$

Kemudian dikonversikan ke mencit (20 gr)

$$120 \text{ mg} \times 0,14 = 16,8 \text{ mg}/20 \text{ gr BB mencit}$$

Rata-rata berat mencit yang digunakan sebesar 25 gr, maka perhitungan dosis yang dipakai untuk mencit disesuaikan dengan berat badan yang digunakan.

$\frac{\text{rata-rata BB mencit}}{\text{BB mencit pada umumnya}} \times \text{konversi dari tikus ke mencit}$

$$\frac{25 \text{ gr}}{20 \text{ gr}} \times 16,8 \text{ mg} = 21 \text{ mg}/25 \text{ gr BB mencit}$$



B. Hasil Analisis Uji *Kruskal-Wallis* Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara terhadap Jumlah Hepatosit yang Mengalami Degenerasi Hidrofik dan Nekrosis Piknosis

a. Uji *Kruskal-Wallis* Degenerasi Hidrofik

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank
degenerasi hidrofik	Kontrol	30	39,25
	dosis 1	30	48,05
	dosis 2	30	49,20
	Total	90	

Test Statistics (a,b)

	degenerasi hidrofik
Chi-Square	2,609
Df	2
Asymp. Sig.	,271

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: perlakuan

b. Uji *Kruskal-Wallis* Nekrosis Piknosis

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank
nekrosis piknosis	Kontrol	30	41,08
	dosis 1	30	42,58
	dosis 2	30	52,83
	Total	90	

Test Statistics(a,b)

	nekrosis piknosis
Chi-Square	3,623
Df	2
Asymp. Sig.	,163

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: perlakuan

C. Hasil Analisis Uji Wilcoxon Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara terhadap Jumlah Hepatosit yang Mengalami Degenerasi Hidrofik dan Nekrosis Piknosis

a. Uji Wilcoxon Jumlah Degenerasi Hidrofik

Test Statistics

	dosis 1 – kontrol	dosis 2 - kontrol
Z	-,895(a)	-1,327(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	,371	,184

a Based on negative ranks.

b Based on positive ranks.

c Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Uji Wilcoxon Jumlah Nekrosis Piknosis

Test Statistics

	dosis 1 – kontrol	dosis 2 - kontrol
Z	-1,117(a)	-2,842(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	,264	,004

a Based on negative ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

D. Uji T Berpasangan (Paired T test)

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 kontrol	5,27	30	3,311	,604
dosis 1	8,00	30	8,497	1,551
Pair 2 kontrol	5,27	30	3,311	,604
dosis 2	12,03	30	12,288	2,244
Pair 3 dosis 1	8,00	30	8,497	1,551
dosis 2	12,03	30	12,288	2,244

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	kontrol & dosis 1	30	-,230	,221
Pair 2	kontrol & dosis 2	30	,258	,168
Pair 3	dosis 1 & dosis 2	30	,372	,043

Paired Samples Test

		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Upper	Lower			
Pair 1	kontrol - dosis 1	-2,733	9,805	1,790	-6,394	,928	-1,527	29	,138
Pair 2	kontrol - dosis 2	-6,767	11,872	2,168	-11,200	-2,334	-3,122	29	,004
Pair 3	dosis 1 - dosis 2	-4,033	12,062	2,202	-8,537	,471	-1,832	29	,077