

## The Effect of Tapak Dara (*Catharanthus roseus*) Leaf Extract on The Growth of Mice (*Mus Musculus*) Ovarian Follicles

Mawaddah Fatin Nuradiah<sup>1\*</sup>, I Wayan Merta<sup>1</sup>, Kusmiyati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

### Article History

Received : August 02<sup>th</sup>, 2023  
Revised : August 23<sup>th</sup>, 2023  
Accepted : September 01<sup>th</sup>, 2023

\*Corresponding Author:

**Mawaddah Fatin Nuradiah**,  
Program Studi Pendidikan  
Biologi, Fakultas Keguruan dan  
Ilmu Pendidikan, Universitas  
Mataram, Mataram, Nusa  
Tenggara Barat, Indonesia;  
Email: [fatindaff@gmail.com](mailto:fatindaff@gmail.com)

**Abstract:** Tapak dara (*Catharanthus roseus*) leaf contain phytoestrogen compounds such as flavonoids, isoflavonoids, saponins, and tannins, and contain alkaloid compounds. Phytoestrogens are compounds contained in plants, having a chemical structure resembling 17 $\beta$ -Estradiol in the body's natural estrogen. This study aims to determine the effect of tapak dara leaf extract on the growth of ovarian follicles of mice (*Mus musculus*), consisting of primary follicles, secondary, tertiary, and *de Graaf* follicles. This research method is true experiment and Posstest-Only Control with a quantitative approach. Sampling was carried out randomized block design (RBD). The growth of mice ovarian follicles is known by counting the number of mice ovarian follicles, analyzed using the ANOVA one-way test analysis method at a sig. level of 5% ( $\alpha = 0.05$ ), then if there is a difference, proceed with a further test of Least Significant Difference) at a sig. level of 5% ( $\alpha = 0.05$ ). Data analysis using Microsoft Excel 2010. The results of the hypothesis test using One Way ANOVA stated that  $F_{\text{calculate}} > F_{\text{table}}$  at sum of primary follicles, which means that there is a real difference and  $H_a$  is accepted. The results of hypothesis tests at sum of secondary, tertiary, and *de Graaf* follicles stated that  $F_{\text{calculate}} < F_{\text{table}}$ , which means there is no real difference and  $H_a$  is rejected. The conclusion of this study is that tapak dara leaf extract has a significant effect on the growth of primary follicles, but does not significantly affect the growth of secondary, tertiary, and *de Graaf* follicles.

**Keywords:** Growth of ovarian follicles, phytoestrogens, tapak dara leaf extract.

### Pendahuluan

Fitoestrogen berupa molekul yang berasal dari tumbuhan yang dapat berinteraksi dengan reseptor estrogen (ERs) atau memodulasi aksi hormon estrogen secara *in vivo*. Berdasarkan struktur kimianya, senyawa-senyawa kelompok fitoestrogen menyerupai 17 $\beta$ -Estradiol, yang merupakan kelompok hormon estrogen. Kemiripan struktur kimia itulah yang menyebabkan kelompok senyawa fitoestrogen mempunyai aktivitas mampu berikatan dengan reseptor estrogen pada ER  $\alpha$  dan ER  $\beta$  dalam sel tubuh. Akibat ikatan antara reseptor estrogen dengan senyawa fitoestrogen, menimbulkan efek fisiologis dalam seperti hormon estrogen

(Primiani dan Pujiati, 2018). Masuknya molekul dengan berat molekul sebanding dengan estrogen (272 g/mol), cincin fenolik sebagai *binding site*, dan inti dengan dua gugus hidroksil dengan jarak 11,0-11,5Å memungkinkan fitoestrogen meniru kerja estrogen.

Fitoestrogen dapat mempengaruhi siklus ovarium seperti pertumbuhan dan perkembangan folikel telur (Whitten & Patisaul, 2001). Fitoestrogen terdapat pada beberapa tumbuhan salah satunya yaitu daun tapak dara. Hasil skrining fitokimia daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan steroid (Putri & Nasution, 2022). Menurut Satyaningtjas *et al.* (2014) tentang aktivitas estrogeniknya

Flavonoid dapat bertindak seperti estrogen dengan menempati reseptor estrogen. Untuk mendorong terjadinya proliferasi, estrogen akan menempati reseptor estrogen  $\alpha$  dan  $\beta$  di ovarium sedangkan uterus menempati reseptor estrogen  $\alpha$ . Kandungan flavonoid dan saponin meningkatkan aktivitas estrogen dan antifertilitas (Kumar *et al.*, 2017).

Dampak estrogenik dari fitoestrogen dapat meningkatkan kadar estrogen bebas dalam darah dan menurunkan kemampuan estrogen alami untuk berikatan dengan reseptornya (Liu *et al.*, 2013). Kadar estrogen darah yang tinggi dapat mengakibatkan sekresi FSH (*Follicle Stimulan Hormone*), sehingga menghambat pembentukan dan perkembangan folikel di ovarium (Rejeki *et al.*, 2017). Senyawa fitoestrogen yang terkandung dalam daun tapak dara berpotensi sebagai antifertilitas. Gouado *et al.*, (2007) mengklaim bahwa bahan antifertilitas yang mempengaruhi poros hipotalamus-hipofisis-ovarium memiliki aktivitas gonadotropin, dengan hipotalamus bertindak sebagai mekanisme umpan balik negatif untuk mengurangi pembentukan GnRH (*Gonadotrophin Releasing Hormone*). Hal ini akan berdampak pada kemampuan hipofisis anterior dalam mensekresi FSH dan LH, sehingga menyebabkan rendahnya kadar hormon-hormon tersebut, yang berdampak signifikan pada pertumbuhan, pematangan, dan proses ovulasi folikel ovarium.

Masih banyak kelebihan dan kekurangan fitoestrogen kegunaannya di dunia kesehatan yang masih menjadi pro kontra (Biben, 2012; Irianto, 2014). Hal ini dikarenakan efek dosis serta tingkat afinitas fitoestrogen dalam tubuh hewan uji masih belum dipastikan. Oleh karena itu, dengan menggunakan mencit betina strain Balb/C (*Mus musculus*) sebagai hewan uji, penelitian ini diperlukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun tapak dara yang mengandung fitoestrogen terhadap perkembangan folikel ovarium. Daun tapak dara digunakan untuk penelitian ini karena tersedia secara luas. Temuan penelitian ini diharapkan dapat menjelaskan dampak ekstrak daun tapak dara terhadap perkembangan folikel ovarium pada mencit.

## Bahan dan Metode

### Alat dan bahan

Alat yang digunakan yaitu baskom, blender, timbangan, timbangan analitik, toples kaca bening, gelas kimia (beker), evaporator, oven, jarum *gavage*, cawan petri, mikroskop, mikrotom, *hot plate*, lemari pendingin, alat seksio, papan seksio, pinset, kaca benda, kaca penutup, optilab, kandang mencit, dan botol minum mencit. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi pelet, air, larutan NaCl 0,9%, ekstrak daun tapak dara, etanol 95%, aquades, *tween* 80, larutan bouin, paraffin, xylol, alkohol dengan konsentrasi (30%, 50%, 70%, 80%, 90%), Haematoxylin-Eosin, perekat entelan, sarung tangan, *tissue*, *cotton bud*, *methylene blue*.

### Metode

Metode penelitian ini adalah *true experiment* dan *Posstest-Only Control* dengan pendekatan kuantitatif. Pengambilan sampel dilakukan secara random (*random sampling*) dengan rancangan penelitian yaitu rancangan acak kelompok (RAK). Pertumbuhan folikel ovarium mencit dianalisis menggunakan metode analisis uji *One Way ANOVA*, kemudian jika terdapat perbedaan dilanjutkan dengan uji lanjut BNT (Beda Nyata Terkecil). Kedua uji memiliki taraf signifikansi 5% ( $\alpha = 0,05$ ) dan Analisis data menggunakan *Microsoft Excel* 2010.

Pembuatan ekstrak daun tapak dara dengan metode maseri. Serbuk daun tapak dara direndam menggunakan alkohol 95% selama 3 hari dengan pengadukan berulang kali. Hasil maserasi daun tapak dara diuapkan menggunakan evaporator pada suhu 50°C. Persentase rendeman ekstrak daun tapak dara perlu diperhatikan. Rendemen merupakan hasil perbandingan jumlah metabolit yang ditemukan setelah prosedur ekstraksi dengan berat sampel yang digunakan. Hasil rendemen ekstrak daun tapak dara yang diperoleh adalah 15,5% yang artinya kualitas ekstrak daun tapak dara baik. Rendemen minimal harus 7,2% sesuai persyaratan Farmakope Herbal Indonesia (Depkes RI, 2008). Perhitungan rendeman ekstrak dengan rumus pada persamaan 1 – 4.

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Jumlah berat ekstrak kental (g)}}{\text{Jumlah berat kering simplisia (g)}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{46,52 \text{ gram}}{300 \text{ gram}} \times 100\% \quad (2)$$

$$\% \text{ Rendemen} = 0,155 \times 100\% \quad (3)$$

$$\% \text{ Rendemen} = 15,5\% \quad (4)$$

Lima kelompok diuji dalam penelitian ini; satu kelompok kontrol (K0) mendapat NaCl 0,9% sedangkan empat kelompok lainnya yaitu K1-K4 mendapat ekstrak daun tapak dengan dosis masing-masing (50, 100, 150, 200)mg/kg. Diawali pada fase diestrus mencit, perlakuan diberikan secara oral dan digunakan jarum sonde selama 14 hari. 25 mencit betina strain Balb/C fertil, berumur 8 minggu atau kurang dan berat 20–30 gram, merupakan keseluruhan sampel pada penelitian ini.

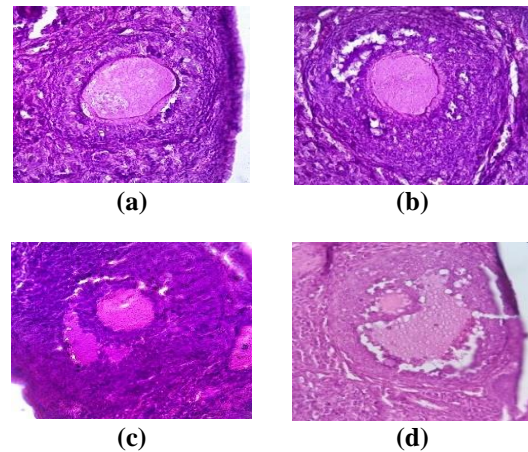
Setelah mendapat perlakuan berupa pemberian ekstrak daun tapak dara selama 14 hari yaitu sesuai dengan tiga kali siklus estrus mencit (Sulastri *et al.*, 2014), hewan dikorbankan dengan cara *neck dislocation*. Diletakkan mencit yang mati di papan seksio dan dilakukan pembedahan pengangkatan ovarium menggunakan alat seksio. Bersihkan ovarium dari lemak sebelum dimasukkan ke dalam cawan petri dengan larutan NaCl 0,9%. Dengan membuat sayatan ovarium menggunakan teknik parafin dan pewarnaan Hematoxylin-Eosin yang bertujuan untuk menghitung jumlah folikel ovarium (Batubara, *et al.*, 2020). Pengaruh pemberian ekstrak daun tapak dara terhadap pertumbuhan folikel ovarium mencit dilihat dengan cara menghitung jumlah folikel ovarium mencit terdiri dari primer, sekunder, tersier, folikel *de Graaf*, hingga akhirnya sisa-sisa dari folikel *de Graaf* akan membentuk struktur yang disebut corpus luteum.

## Hasil dan Pembahasan

### Hasil gambar pengamatan folikel ovarium mencit

Hasil penelitian menunjukkan terdapat pengaruh secara signifikan pada pertumbuhan folikel primer dan corpus luteum, tetapi tidak berpengaruh secara signifikan terhadap pertumbuhan folikel sekunder, tersier, dan

folikel *de Graaf*. Gambar 1 menunjukkan semua jenis folikel ovarium termasuk corpus luteum yang merupakan sisa-sisa dari folikel *de Graaf* yang sudah mengalami ovulasi dari proses luteinisasi. Daerah korteks ovarium mengandung folikel primer, yang masing-masing mengandung oosit dan zona pelusida, serta satu lapisan sel granulosa kuboid dan lapisan luar sel pipih.



**Gambar 1.** Hasil pengamatan preparat histologis ovarium mencit dengan pewarnaan HE perbesaran 1000x (a) primer, (b) sekunder, (c) tersier, (d) *de Graaf*

Adanya banyak lapisan sel granulosa kuboid di sekitar oosit menunjukkan adanya folikel sekunder di seluruh ovarium. Ovarium juga mengandung folikel tersier, yang dibedakan berdasarkan perkembangan antrum dan oosit yang terbungkus dalam banyak lapisan sel granulosa kuboid (Scudamore, 2014). Karena penumpukan cairan folikel, antrum folikel *de Graaf* membesar, dan sel telur menempel pada dinding folikel melalui sel cumulus oophorus granulosa. Lapisan granulosa semakin menipis karena sel granulosa pada dinding folikel tidak membelah sesuai dengan meluasnya antrum. Korpus luteum merupakan kelenjar endokrin sementara yang terbentuk setelah ovulasi sebagai hasil susunan sel granulosa dan folikel techa interna ovarium (Mescher, 2009).

### Pengamatan pertumbuhan folikel primer

Data hasil pengamatan disajikan pada tabel 1. Kelompok perlakuan 3 dan 4 (150 mg/kg BB) mempunyai rata-rata jumlah folikel

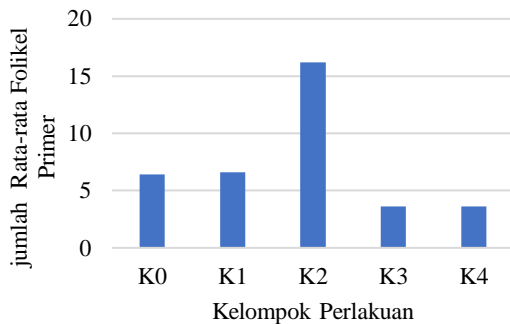
primer terendah sesuai tabel 1 dan gambar 2, sedangkan kelompok perlakuan 2 (100 mg/kg BB) mempunyai jumlah rata-rata terbesar. KgBB dan 200 mg/kgBB).

**Tabel 1.** Deskripsi pengaruh ekstrak terhadap pertumbuhan folikel primer

K	n	$\bar{x}$	S	Min.	Max.
K0	5	6,4	1,81	4	8
K1	5	6,6	2,70	4	10
K2	5	16,2	2,95	13	21
K3	5	3,6	1,51	2	6
K4	5	3,6	1,14	2	5

Keterangan:

- K = kelompok
- n = banyak mencit
- $\bar{x}$  = mean
- S = standar deviasi
- Min. = minimal
- Max. = maksimum



**Gambar 2.** Pertumbuhan Folikel Primer

Uji ANOVA One Way menunjukkan F hitung (26,39139) > F tabel dengan  $\alpha = 0,05$  (3,00691728). Hal ini menunjukkan bahwa jumlah folikel primer ovarium mencit berbeda sangat nyata pada setiap kelompok, sehingga ada pengaruh pemberian ekstrak daun tapak dara terhadap jumlah folikel primer ovarium.

**Tabel 2.** Uji One Way ANOVA Folikel Primer

SK	DB	JK	KT	Fhit	Ftab 5%	Ket.
P	4	539,44	134,86	26,39	3	**
K	4	9,84	2,46	0,48	3	TN
$\epsilon$	16	81,76	5,11			
$\Sigma$	24	631,04				

Keterangan:

- \*\* = berbeda nyata
- TN = tidak berbeda nyata

Ekstrak daun tapak dara mempunyai pengaruh terhadap perkembangan folikel primer ovarium mencit, uji BNT (Beda Nyata Terkecil) selanjutnya digunakan untuk mengetahui berbeda tidaknya rata-rata kedua perlakuan secara statistik.

**Tabel 3.** Uji BNT Folikel Primer

Uji BNT	S	T 5%	BNT
S = sqrt (2*KTE)/ulangan	0,639	1,746	1,1
K	$\bar{x}$	$\bar{x} + \text{BNT}$	Notasi
K3	3,6	4,72	a
K4	3,6	4,72	a
K0	6,4	7,5	b
K1	6,6	7,7	b
K2	16,2	17,3	c

Data jumlah folikel primer ovarium berbeda sangat nyata pada setiap perlakuan. Uji BNT menunjukkan pemberian ekstrak daun tapak dara pada kelompok perlakuan 2 (100 mg/kgBB) berbeda dengan kelompok kontrol, yakni perlakuan 1 (50 mg/kgBB), perlakuan 3 (150 mg/kgBB), dan perlakuan 4 (200 mg/kgBB). Hasil tersebut menunjukkan bahwa pada dosis 100 mg/kgBB jumlah folikel primer paling banyak, sedangkan pada dosis (150 dan 200) mg/kgBB paling sedikit. Ekstrak daun tapak dara pada dosis 100 mg/kgBB bekerja menghalangi reseptor estrogen untuk berikatan dengan estrogen sehingga terdapat banyak folikel primer yang tidak dapat berkembang menjadi folikel sekunder. Namun pada dosis (150 dan 200) mg/kgBB ekstrak daun tapak dara bekerja merusak membran sel.

Menurut penelitian Fernandez *et al.*, (2015), memiliki konsentrasi fitoestrogen tinggi yang dapat merusak membran sel pada kadar 150 mg/kg BB. Reseptor estrogen pada membran sel rusak ketika membran sel rusak, sehingga fitoestrogen tidak bisa berikatan dengan reseptor dan menyebabkan kadar estrogen berlebihan dalam darah. Sherwood (2007) menjelaskan dalam mekanisme umpan balik negatif, estrogen yang diproduksi ke dalam darah menekan hipotalamus dan hipofisis anterior. Estrogen menurunkan kepekaan sel-sel yang memproduksi hormon gonadotropik, terutama sel yang penghasil *Follicle-Stimulating Hormone*.

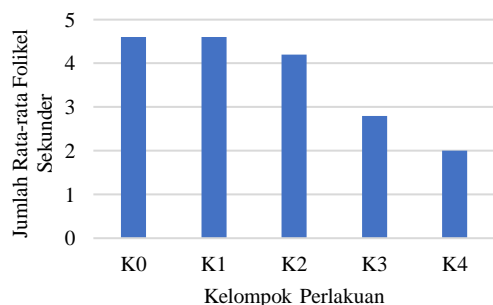
Fitoestrogen menunjukkan afinitas yang tinggi pada reseptor estrogen (ER = *Estrogen Receptor*)  $\beta$ . Duursen (2017) melaporkan  $Er\beta$  telah terbukti menangkai proliferasi reseptor estrogen (ER = *Estrogen Receptor*)  $\alpha$ . Era berperan dalam meningkatkan proliferasi sel yang bergantung pada estrogen. Mescher (2009) menyatakan bahwa proliferasi sel granulosa mengakibatkan adanya lapisan sel granulosa yang lebih banyak pada folikel yang menunjukkan terjadinya perkembangan folikel ovarium. Berdasarkan hal tersebut, ekstrak daun tapak dara dengan dosis tinggi (150 dan 200) mg/kgBB bisa menurunkan jumlah folikel primer ovarium. Kemungkinan hal ini terjadi karena  $Er\beta$  menyebabkan proliferasi sel granulosa folikel ovarium terhambat sehingga mengalami kerusakan.

#### Pengamatan pertumbuhan folikel sekunder

Data pertumbuhan folikel sekunder disajikan pada tabel 4. Berdasarkan tabel 4 dan gambar 3, terlihat kelompok kontrol dan perlakuan 1 (50 mg/kgBB) mempunyai rata-rata jumlah folikel sekunder terbanyak, sedangkan perlakuan 4 (200 mg/kgBB) folikel sekundernya paling sedikit.

**Tabel 4.** Deskripsi Pengaruh Terhadap Pertumbuhan Folikel Sekunder

K	n	$\bar{x}$	S	Min.	Max.
K0	5	4,6	1,14	3	6
K1	5	4,6	2,88	2	9
K2	5	4,2	1,64	2	6
K3	5	2,8	0,83	2	4
K4	5	2	1,22	1	4



**Gambar 3.** Pertumbuhan Folikel Sekunder

Uji ANOVA One Way menunjukkan F hitung (2,047198) < F tabel dengan  $\alpha = 0,05$

(3,00691728) yang menunjukkan bahwa jumlah folikel sekunder ovarium tidak berbeda nyata pada setiap perlakuan, meskipun tidak berbeda nyata, tetap terdapat perubahan jumlah folikel pada setiap kelompok. Hal ini dapat terlihat dari jumlah rata-rata folikel di setiap kelompok. Pada dosis (100, 150 mg/kg, dan 200) mg/kg, rata-rata jumlah folikel sekunder berbeda dengan rata-rata kelompok kontrol.

**Tabel 5.** Uji One Way ANOVA Folikel Sekunder

SK	DB	JK	KT	Fhit	Ftab 5%	Ket.
P	4	27,76	6,94	2,04	3	TN
K	4	3,76	0,94	0,27	3	TN
$\varepsilon$	16	54,24	3,39			
$\Sigma$	24	85,76				

Rata-rata jumlah folikel sekunder pada dosis 50 mg/kg BB sama dengan rata-rata jumlah folikel primer pada kelompok kontrol, menunjukkan bahwa afinitas terhadap fitoestrogen masih rendah. Pada dosis 100 mg/kgBB, jumlah rata-ratanya folikel sekunder turun seiring dengan jumlah folikel primer sehingga menghambat perkembangan folikel sekunder. Terjadi penurunan rata-rata jumlah folikel sekunder pada dosis (150 dan 200 mg/kg. Hal ini menunjukkan bahwa folikel primer menjadi rusak.

Menurut penelitian Sukarjati dan Nugroho (2021), jumlah ketiga folikel (primer, sekunder, dan tersier) semakin berkurang seiring dengan meningkatnya dosis fitoestrogen. Pasalnya, kombinasi ekstrak daun afrika (*Vernonia amygdalina*) dan daun pepaya (*Carica papaya L*) memiliki kandungan bahan kimia aktif berupa flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid dalam jumlah besar sehingga mengganggu pelepasan FSH dan LH. Zat tersebut juga dapat ditemukan pada ekstrak daun tapak dara.

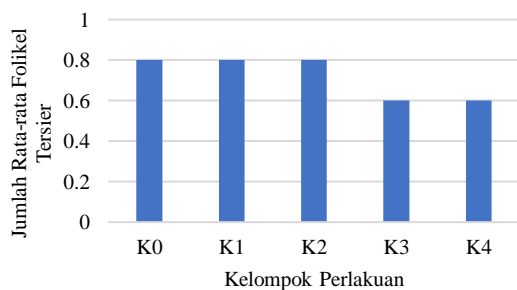
Menurut Junqueira (1999), gangguan pada *Follicle-Stimulating Hormone* dan *Luteinizing Hormone* bisa mengakibatkan gagalnya pematangan folikel, sehingga menyebabkan jumlah pertumbuhan yang lebih sedikit dan jumlah atresi folikel yang lebih banyak serta setiap fase pertumbuhan folikel mungkin mengalami hal tersebut. Folikel yang mengalami atresi diidentifikasi dengan adanya mitosis pada sel granulosa pada bagian basal dan oosit yang mati.

### Pengamatan Pertumbuhan Folikel Tersier

Tabel 6 dan gambar 4 memberikan informasi yang dikumpulkan dari pengamatan perkembangan folikel tersier ovarium mencit. Berdasarkan tabel 6 dan gambar 4, kelompok perlakuan 3 dan 4 (masing-masing 150 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB) mempunyai rata-rata jumlah folikel tersier yang jauh lebih sedikit dibandingkan kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1 (50 mg/kgBB) 2 (100 mg/kgBB).

**Tabel 6.** Deskripsi pengaruh terhadap pertumbuhan folikel tersier

K	n	$\bar{x}$	S	Min.	Max.
K0	5	0,8	0,836	0	2
K1	5	0,8	0,836	0	2
K2	5	0,8	0,836	0	2
K3	5	0,6	0,547	0	1
K4	5	0,6	0,547	0	1



**Gambar 4.** Pertumbuhan Folikel Tersier

Uji ANOVA One Way menunjukkan bahwa  $F$  hitung (0,817518) <  $F$  tabel dengan  $\alpha = 0,05$  (3,00691728). Hal ini menunjukkan bahwa jumlah folikel tersier ovarium tidak berbeda nyata pada setiap perlakuan, meskipun tidak berbeda nyata, hasil ini masih linear dengan keberadaan folikel sebelumnya yaitu folikel primer dan sekunder. Hal tersebut bisa dilihat dari jumlah rata-rata folikel tersier.

**Tabel 7.** Uji One Way ANOVA Folikel Tersier

SK	DB	JK	KT	Fhit	Ftab 5%	Ket.
P	4	0,24	0,06	0,11	3	TN
K	4	2,24	0,56	1	3	TN
$\varepsilon$	16	8,56	0,535			
$\Sigma$	24	11,04				

Jumlah rata-rata folikel tersier lebih rendah pada dosis tinggi yaitu 150 mg/kg dan 200 mg/kg jika dibandingkan dengan kelompok

kontrol. Pertumbuhan folikel primer hingga folikel tersier dipengaruhi oleh FSH. Apabila sekresi FSH terhambat, pertumbuhan folikel primer hingga folikel tersier juga terhambat. Kumar (2017) menegaskan bahwa peningkatan aksi estrogen dan antifertilitas disebabkan oleh adanya flavonoid dan saponin. Menurut Udoh (2005), produksi hormon gonadotropin dipengaruhi oleh komponen antifertilitas triterpenoid dan saponin karena berpengaruh pada aksis hipotalamus, hipofisis, dan gonad. FSH yang mengontrol perkembangan sel di ovarium, diblokir oleh saponin dan secara langsung menghambat aktivitas gen yang terlibat dalam steroidogenesis (Francis *et al.*, 2002).

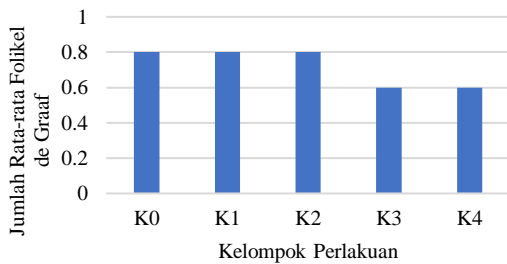
Temuan ini sebanding dengan penelitian Ajiningrum *et al.*, (2020) yang menemukan bahwa ekstrak daun srikaya dan rimpang pacing atau kombinasinya berdampak pada kuantitas folikel *de Graaf* dan tersier. Adanya zat aktif berupa flavonoid, fenolik, saponin, triterpenoid, steroid, dan alkaloid pada kedua tumbuhan inilah yang mengakibatkan berkurangnya jumlah folikel tersier. Zat tersebut memiliki sifat antifertilitas karena memiliki kemampuan menghambat enzim aromatase yang mengubah androgen menjadi estrogen. Ketika enzim tersebut dihambat menghasilkan jumlah estrogen meningkat, menciptakan umpan balik negatif yang mencegah pelepasan FSH, yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan folikel.

### Pengamatan Pertumbuhan Folikel *de Graaf*

Tabel 8 dan gambar 5 memberikan informasi hasil pengamatan perkembangan folikel *de Graaf* pada ovarium mencit, menunjukkan bahwa kelompok perlakuan 3 dan 4 (150 dan 200) mg/kgBB rata-rata memiliki folikel *de Graaf* lebih sedikit dibandingkan kelompok kontrol, perlakuan 1 (50 mg/kgBB), dan 2 (100 mg/kgBB).

**Tabel 8.** Deskripsi Pengaruh Terhadap Pertumbuhan Folikel *de Graaf*

K	n	$\bar{x}$	S	Min.	Max.
K0	5	0,8	0,836	0	2
K1	5	0,8	0,836	0	2
K2	5	0,8	0,836	0	2
K3	5	0,6	0,547	0	1
K4	5	0,6	0,547	0	1



**Gambar 5.** Pertumbuhan Folikel *de Graaf*

Kuantitas folikel *de Graaf* ovarium pada masing-masing perlakuan tidak berbeda nyata, berdasarkan uji ANOVA juga diperoleh F hitung (0,1122) dan F tabel  $\alpha = 0,05$  (3,00691728). Folikel *de Graaf* ovarium berhubungan linier dengan ketiga folikel sebelumnya. Dibandingkan dengan kelompok kontrol, hewan yang diberi ekstrak daun tapak dara dosis besar (150 dan 200) mg/kgBB secara oral rata-rata menunjukkan lebih sedikit folikel *de Graaf*.

**Tabel 9.** Uji One Way ANOVA Pertumbuhan Folikel *de Graaf*

SK	DB	JK	KT	Fhit	Ftab 5%	Ket.
P	4	0,24	0,06	0,11	3	TN
K	4	2,24	0,56	1	3	TN
$\epsilon$	16	8,56	0,535			
$\Sigma$	24	11,04				

Wang dan Kurzer (2003) melaporkan bahwa fitoestrogen dapat menghambat sintesis DNA menyebabkan terhambatnya proses proliferasi. Menurunnya jumlah folikel *de Graaf* pada dosis tinggi membuktikan terdapat kematian sel-sel granulosa karena terhambatnya proses proliferasi sel. Folikel tersier berkembang menjadi folikel *de Graaf*, sehingga apabila keberadaan folikel tersier sedikit, maka jumlah folikel *de Graaf* juga sedikit.

## Kesimpulan

Ekstrak daun tapak dara berpengaruh secara signifikan terhadap pertumbuhan folikel primer, tetapi tidak berpengaruh signifikan terhadap pertumbuhan folikel sekunder, tersier, dan folikel *de Graaf*.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis sampaikan terima kasih kepada ketua dan pertugas Laboratorium Biologi dan Kimia FKIP Universitas Mataram atas dukungan dan kerjasamanya.

## Referensi

- Ajiningrum, P. S., Amilah, S., & Widyaningtyas, P. G. (2020) Efektivitas Ekstrak Rimpang Pacing (*Costus Speciosus*), Daun Srikaya (*Annona Squamosa L.*) dan Ekstrak Kombinasinya terhadap Penurunan Jumlah Folikel Tersier dan Folikel De Graff pada Mencit Betina (*Mus Musculus*). *Journal Pharmasci*, 5(1), 33-37. P-ISSN : 2527-6328, E-ISSN : 2549-3558.
- Batubara, M. S., Sabri, E., & Tanjung, M. (2020). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium Dc.*) terhadap Histologis Ovarium Mencit (*Mus Musculus L.*). *BIOLINK (Jurnal Biologi Lingkungan Industri Kesehatan)*, 6(2), 196-209. DOI: 10.31289/biolink.v6i2.2409
- Biben. 2012. Fitoestrogen: Khasiat Terhadap Sistem Reproduksi, Non Reproduksi Dan Keamanan Penggunaannya. *Prosiding, Seminar Ilmiah Nasional Bandung Universitas Padjajaran*.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Herbal Indonesia tahun 2008. hal. 109-114.
- Duursen, Majorie BM Van. 2017. Modulation of Estrogen Synthesis and Metabolism by Phytoestrogen in vitro and the Implications for Women's Health. *PubMed Central*, 06(06). DOI: 10.1039/c7tx00184c
- Fernandez, M. A. M., Wiratmini, N. I., & Ermayanti, N. G. A. M. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Ekor Naga (*Rhaphidophora pinnata Schott.*) Terhadap Perkembangan Uterus Mencit (*Mus Musculus*) Betina yang telah Diovariectomi. *Jurnal Biologi*, 19(2): 74-79.
- Francis, G., Kerem, Z., Makkar, H. P., & Becker, K. (2002). The biological action of saponins in animal systems: a

- review. *British journal of Nutrition*, 88(6), 587-605. DOI: <https://DOI.org/10.1079/BJN2002725>
- Gouado, I, Schweigert, FJ, Ejoh, RA, Tchouanguép, MF, Camp, JV. (2007). Systematic levels of carotenoids from mangoes and papaya consumed in three forms (juice, fresh and dry slice). *Eurp. J. Clin. Nutr.* 61: 1180-1188. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602841
- Irianto, Koes. 2014. *Biologi Reproduksi*. Bandung: Penerbit Alfabeta.
- Junqueira L.C., Carneiro J., and Kelley R.O. 1999. *Histologi Dasa. Edisi ke-8*. Diterjemahkan oleh Dr. Jan Tambayong. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kumar, S., Dagar, S., Kumar, P., Singh, J., Kumar, S., & Kumar, D. (2017). Antifertility effect of hydroalcoholic extract of *Pandanus odoratissimus* L. leaves. *Porto Biomedical Journal*, 2 (5):167-169. DOI: 10.1016/j.pbj.2017.03.001
- Liu T, D. Hou, Q. Zhao, W. Liu, P. Zhen, J. Xu, K. Wang, H. Huang, X. Li, H. Zhang, H. Xu, dan W. Wang. 2013. Phytoestrogen  $\alpha$ -zearalanol attenuates homocysteine-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *BioMed Research International* 2013 : 1-12. DOI: 10.1155/2013/813450
- Mescher, A. L. 1979 (Diterjemahkan Tahun 2009). *Histologi Dasar*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Putri, A. P., & Nasution, M. P. (2022). Skrining Fitokimia Dan Uji Sitotoksitas Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus Roseus* L.) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (Bslt). *Journal of Health and Medical Science*, 01(02): 203-219.
- Primiani, C. N., & Pujiati. 2018. *Fitoestrogen Kacang Gude Kajian Preklinis*. Magetan: CV. AE Media Grafika.
- Rejeki, R. T., Harjana, T., & Sukiya, S. (2017). Pengaruh Ekstrak Daun Kenari (*Canarium indicum*, L.) Terhadap Perkembangan Folikel Ovarium Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus*, L.). *Kingdom (The Journal of Biological Studies)*, 6(3): 194-203. DOI: <https://DOI.org/10.21831/kingdom.v6i3.6820>
- Satyaningtjas, A. S., Maheshwari, H., Achmadi, P., Pribadi, W. A., Hapsari, S., Jondriatno, D., & Kiranadi, B. (2014). Kinerja Reproduksi Tikus Bunting Akibat Pemberian Ekstrak Etanol Purwocen. *Jurnal Kedokteran Hewan-Indonesian Journal of Veterinary Sciences*, 8(1). <https://DOI.org/10.21157/j.ked.hewan.v8i1.1253>
- Scudamore, C.L. (2014). *Histology of the Mouse*. England (UK): John Wiley and Son.
- Sherwood, L. 2007. *Fisiologi Manusia: dari Sel ke Sistem, Edisi 6*. (Terjemahan oleh Brahm U. Pendit). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Sukarjati, S., & Nugroho, G. A. (2021). Potensi Ekstrak Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*), Daun Pepaya (*Carica papaya* L) Serta Kombinasi Kedua Ekstrak Terhadap Jumlah Folikel Primer, Sekunder dan Tersier Pada Mencit (*Mus musculus*). *Wahana: Tridarma Perguruan Tinggi*, 73(2): 39-57. DOI: <https://DOI.org/10.36456/wahana.v73i2.4513>
- Udoh, P., Essien, I. & Udoh., F. (2005). Effects of *Carica papaya* (Paw Paw) Seeds Extract on The Morphology of Pituitary-Gonadal Axis Pf Male Wistar Rats. *Phytotherapy Research*, 19 (12): 1065-1068. DOI: 10.1002/ptr.1388
- Wang, C. and M.S. Kurzer. 2003. Phytoestrogen Concentration Determines Effects on DNA Synthesis in Human Breast Cancer Cells. *Nutrition and Cancer*, 28(3): 236-247. DOI: 10.1080/01635589709514582
- Whitten, P.L. dan H.B. Pattisaul, (2001). Cross-species dan interassay Comparison of Phytoestrogen Action. *Environmental Health Perspectives Supplements*. Volume 109. *Departemen Anthropology and Center for Behavioural Neuroscience Emory University. Atlanta. Georgia USA*. DOI: <https://DOI.org/10.1289/ehp.01109s15>