

TESIS

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN UNGU
GRAPTOPHYLLUM PICTUM TERHADAP STROKE PADA
LARVA ZEBRAFISH YANG DIINDUKSI PONATINIB**

**THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF DAUN UNGU
GRAPTOPHYLLUM PICTUM ON STROKE IN ZEBRAFISH
LARVAE INDUCED BY PONATINIB**



Oleh:

**M. HAQQUL SYIFA' MASYHUR HAKIM
NIM. 2410223002**

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
JAKARTA
2026**

HALAMAN JUDUL

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN UNGU
GRAPTOPHYLLUM PICTUM TERHADAP STROKE PADA
LARVA ZEBRAFISH YANG DIINDUKSI PONATINIB**

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister
Pada Program Studi Sains Biomedis Program Magister

Disusun dan diajukan oleh:
M. HAQQUL SYIFA' MASYHUR HAKIM
NIM. 2410223002

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
JAKARTA
2026**

PERSETUJUAN PEMBIMBING

PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN UNGU GRAPTOPHYLLUM PICTUM TERHADAP STROKE PADA LARVA ZEBRAFISH YANG DIINDUKSI PONATINIB

Disusun dan diajukan oleh:
M. HAQQUL SYIFA' MASYHUR HAKIM
NIM. 2410223002

Disetujui untuk melakukan UJIAN TESIS
Pada Tanggal 22 Juli 2026

Menyetujui:

Pembimbing 1



Dr. dr. Feda Anisah Makkiyah, Sp.BS.,
M.Kes., MHPE, VINS
197708212010122001

Pembimbing 2



Dr. dr. Ria Maria Theresa, SpKJ, MH
196605042025212001

TESIS

PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN UNGU GRAPTOPHYLLUM PICTUM TERHADAP STROKE PADA LARVA ZEBRAFISH YANG DIINDUKSI PONATINIB

Disusun dan diajukan oleh:
M. HAQQUL SYIFA' MASYHUR HAKIM
NIM. 2410223002

Telah dipertahankan di hadapan panitia ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian Studi Program Magister Sains Biomedis pada Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta
Pada Hari Rabu, 22 Juli 2026 dan dinyatakan telah memenuhi syarat Kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing 1



Dr. dr. Feda Anisah Makkiyah, Sp.BS.,
M.Kes., MHPE, VINS
197708212010122001

Pembimbing 2



Dr. dr. Ria Maria Theresa, SpKJ, MH
196605042025212001

**Kepala Program Studi Sains Biomedis
Program Magister**



Dr. dr. Sofia Wardhani, M.K.K.
1945754655230122

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes., M.Pd.
197001292000031001

PERNYATAAN ORISINALITAS

Nama : M. HAQQUL SYIFA' MASYHUR HAKIM

NIM : 2410223002

Program Studi : Sains Biomedis Program Magister

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa penulisan Tesis yang berjudul "Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Ungu Graptophyllum Pictum Terhadap Stroke Pada Larva Zebrafish Yang Diinduksi Ponatinib" adalah benar-benar karya saya sendiri. Adapun yang bukan merupakan karya saya dalam penulisan Tesis ini diberi tanda sitasi dan ditampilkan dalam daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai Peraturan Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi Republik Indonesia Nomor 39 Tahun 2021 tentang Integritas Akademik dalam Menghasilkan Karya Ilmiah dan Peraturan Perundang-undangan yang berlaku.

Jakarta, 22 Juli 2026

Yang Membuat Pernyataan



M. Haqqul Syifa' Masyhur Hakim
2410223002

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada kehadiran Allah SWT. yang telah melimpahkan berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis penelitian yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Ungu *Graptophyllum Pictum* Terhadap Stroke Pada Larva Zebrafish Yang Diinduksi Ponatinib”.

Penulis menyusun penelitian yang dikemas dalam bentuk tesis sebagai syarat untuk mencapai gelar Magister Sains Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta.

Dalam penyusunan tesis banyak hambatan yang penulis hadapi namun pada akhirnya dapat dilalui berkat bimbingan serta bantuan baik secara moral maupun spiritual dari berbagai pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa tesis penelitian ini masih jauh dari kata sempurna dikarenakan terbatasnya pengalaman dan pengetahuan yang dimiliki penulis. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran serta masukan bahkan kritik yang membangun. Penulis mengharapkan skripsi ini dapat bermanfaat bagi rekan-rekan mahasiswa dan para pembaca sekalian. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan keberkahan dan kesehatan kepada kita semua.

Jakarta, 22 Juli 2026

Penulis,

M. Haqqul Syifa' Masyhur Hakim

NIM. 2410223002

ABSTRAK

Latar Belakang: Stroke merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Keterbatasan model hewan dalam merepresentasikan patologi stroke pada manusia secara akurat menjadi tantangan bagi kedokteran translasional di bidang stroke. Ikan zebra (*Danio rerio*) yang diinduksi dengan ponatinib dapat menjadi model alternatif untuk stroke iskemik. *Graptophyllum pictum* (daun ungu) menunjukkan potensi sebagai terapi stroke berkat kandungan senyawa bioaktif yang dapat menghambat agregasi trombosit.

Metode: Uji toksisitas akut ekstrak etanol daun ungu dilakukan pada embrio zebrafish usia 6 hours post-fertilization (hpf) dengan protokol OECD No. 236 untuk menentukan nilai LC50 dan LC10. Larva zebrafish 2 days post-fertilization (dpf) dibagi menjadi 8 kelompok. Larva diinduksi ponatinib 1 µg/mL dan diberikan perlakuan ekstrak etanol daun ungu (dosis ¼ LC10, ½ LC10, dan LC10). Larva diberikan edaravone 12,5 µg/mL dan DMSO 0.1% sebagai kontrol positif dan kontrol pelarut. Evaluasi dilakukan terhadap motilitas larva, edema otak, apoptosis sel, dan area trombus.

Hasil: Uji toksisitas ekstrak etanol daun *Graptophyllum pictum* menunjukkan nilai LC50 sebesar 77,37 µg/mL (kategori sedikit toksik) dan nilai LC10 sebesar 38,107 µg/mL. Induksi ponatinib 1 µg/mL terbukti memicu stroke iskemik yang ditandai dengan penurunan motilitas, peningkatan edema otak, pembentukan area trombus, serta peningkatan apoptosis sel otak. Pemberian ekstrak etanol daun ungu dosis 38,107 µg/mL secara signifikan memulihkan motilitas larva, mengurangi edema otak, dan menurunkan tingkat apoptosis sel dengan efektivitas yang sebanding dengan edaravone 12,5 µg/mL ($p < 0,05$). Dosis ekstrak etanol daun ungu 9,52 µg/mL merupakan dosis terendah yang aman dan efektif secara signifikan menurunkan area trombus otak.

Kesimpulan: Ekstrak etanol daun ungu berpotensi memperbaiki stroke iskemik yang diinduksi ponatinib pada larva zebrafish melalui pengurangan area trombus, penurunan edema otak, pencegahan apoptosis sel, dan pemulihan fungsi motilitas larva.

Kata Kunci: *Graptophyllum pictum*, Daun Ungu, Zebrafish, Stroke Iskemik, Ponatinib.

ABSTRACT

Background: Stroke remains a leading cause of death worldwide. The limitations of animal models in representing human pathology pose a significant challenge for translational stroke medicine. Ponatinib-induced zebrafish (*Danio rerio*) offer a potential alternative model for ischemic stroke. Purple leaves (*Graptophyllum pictum*) show promise as a stroke therapy due to bioactive compounds with anti-platelet aggregation properties.

Methods: An acute toxicity test of the *Graptophyllum pictum* ethanol extract was conducted on zebrafish embryos at 6 hours post-fertilization (hpf) following OECD Guideline No. 236 to determine LC50 and LC10 values. Zebrafish larvae at 2 days post-fertilization (dpf) were divided into eight groups. The larvae were induced with 1 µg/mL ponatinib and treated with *Graptophyllum pictum* ethanol extract at doses of ¼ LC10, ½ LC10, and LC10. Larvae were also treated with 12.5 µg/mL edaravone as a positive control and 0.1% DMSO as a vehicle control. Evaluations were performed regarding larval motility, cerebral edema, cell apoptosis, and thrombus area.

Results: The toxicity test showed an LC50 value of 77.37 µg/mL (slightly toxic category) and an LC10 value of 38.107 µg/mL for the *Graptophyllum pictum* ethanol extract. Induction with 1 µg/mL ponatinib successfully triggered ischemic stroke, characterized by decreased motility, increased brain edema, thrombus formation, and increased brain cell apoptosis. Treatment with *Graptophyllum pictum* ethanol extract at a dose of 38.107 µg/mL significantly restored larval motility, reduced brain edema, and decreased cellular apoptosis, showing comparable effectiveness to 12.5 µg/mL edaravone ($p < 0.05$). The dose of 9.52 µg/mL was identified as the lowest safe and effective dose to significantly reduce the brain thrombus area.

Conclusion: The ethanol extract of *Graptophyllum pictum* has the potential to treat ponatinib-induced ischemic stroke in zebrafish larvae by reducing thrombus area, alleviating cerebral edema, preventing cell apoptosis, and restoring larval motility.

Keywords: *Graptophyllum pictum*, Purple Leaves, Zebrafish, Ischemic Stroke, Ponatinib.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
PERSETUJUAN PEMBIMBING.....	iii
TESIS	iv
PERNYATAAN ORISINALITAS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR BAGAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang Masalah	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian.....	3
I.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1. Stroke.....	5
II.2. Model Hewan Zebrafish.....	12
II.3. Ponatinib.....	26
II.4. Graptophyllum pictum	32
II.5. Kerangka Teori.....	37
II.6. Kerangka Konsep	38
II.7. Hipotesis	38
II.8. Penelitian Terkait	39
BAB III METODE PENELITIAN.....	42
III.1. Jenis Penelitian	42
III.2. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	42
III.3. Sampel Penelitian	42
III.4. Identifikasi Variabel Penelitian	46
III.5. Definisi Operasional.....	46
III.6. Instrumen Penelitian.....	50
III.7. Protokol Penelitian	51
III.8. Analisis Data	57
III.9. Alur Penelitian.....	57
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	59
IV.1. Hasil Penelitian.....	59
IV.2. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Daun Ungu	60
IV.3. Uji Motilitas	73
IV.4. Edema Otak	79
IV.5. Apoptosis Sel.....	84
IV.6. Area Trombus.....	88
IV.7. Keterbatasan Penelitian	94

IV.8. Penelitian di Masa Depan.....	94
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	96
V.1. Kesimpulan.....	96
V.2. Saran.....	96
DAFTAR PUSTAKA	
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	
Lampiran	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Fase Patofisiologi Stroke Iskemik.....	6
Gambar 2. Bentuk Telur, Larva dan Dewasa Zebrafish.....	13
Gambar 3. Siklus Hidup Zebrafish.....	14
Gambar 4. Perkembangan Embrio Zebrafish.....	16
Gambar 5. Morfologi Zebrafish 48 Jam Paska Fertilisasi.....	18
Gambar 6. Metode Induksi Stroke Iskemi Pada Zebrafish	22
Gambar 7. Perbandingan Neuroanatomi Manusia dan Larva Zebrafish.....	24
Gambar 8 Region Monoaminergik Larva Zebrafish dan Zebrafish Dewasa	25
Gambar 9. Struktur Kimia Ponatinib	27
Gambar 10. Tanaman Graptophyllum pictum (L.) Griff atau Daun Ungu	33
Gambar 11 Telur Zebrafish Fertil dan Tidak Fertil	44
Gambar 12 Larva Zebrafish Normal 48 Jam Paska fertilisasi	44
Gambar 13 Kecacatan Pada Zebrafish	44
Gambar 14. Tingkat Kematian Zebrafish Pada Uji Toksisitas Tahap Uji Range Finding	61
Gambar 15. Tingkat Penetasan Embrio Zebrafish Uji Toksisitas Tahap Uji Range Finding	62
Gambar 16. Abnormalitas Morfologi Embrio dan Larva Uji Toksisitas Tahap Uji Range Finding	63
Gambar 17. Tingkat Mortalitas Zebrafish Uji Toksisitas tahap Uji Definitif.....	65
Gambar 18. Persentase Penetasan Embrio Zebrafish Uji Toksisitas Tahap Uji Definitif.....	66
Gambar 19. Abnormalitas Morfologi Zebrafish Uji Toksisitas Tahap Uji Definitif	67
Gambar 20. Grafik log konsentrasi-Mortalitas Ekstrak Etanol Daun Ungu	72
Gambar 21. Hasil Analisis Statistik Kecepatan Renang Larva.....	74
Gambar 22. Hasil Analisis Statistik Jarak Renang Larva	75
Gambar 23. Proyeksi Jalur Pergerakan Larva Zebrafish	76
Gambar 24. Hasil Analisis Statistik Edema Otak	80
Gambar 25. Pengamatan Edema Otak Larva Zebrafish.....	82
Gambar 26. Hasil Analisis Statistik Apoptosis Sel.....	85
Gambar 27 Pengamatan Apoptosis Sel Larva Zebrafish	86
Gambar 28. Hasil Analisis Statistik Area Trombus Otak	90
Gambar 29 Pengamatan Area Trombus Otak Larva Zebrafish.....	92

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Penelitian Terkait	39
Tabel 2 Linimasa Penelitian.....	42
Tabel 3 Definisi Operasional	46
Tabel 4. Persentase Mortalitas Zebrafish Uji Toksisitas Tahap Uji Range Finding	61
Tabel 5. Tingkat Penetasan Embrio Zebrafish Uji Toksisitas Tahap Uji Range Finding	62
Tabel 6. Tingkat Mortalitas Zebrafish Uji Toksisitas tahap Uji Definitif	64
Tabel 7. Tingkat Penetasan Embrio Zebrafish Uji Toksisitas Tahap Uji Definitif	65
Tabel 8 Konsentrasi Ekstrak Daun Ungu Pada Uji Perlakuan	73

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Bagan Kerangka Teori	38
Bagan 2 Bagan Kerangka Konsep.....	38
Bagan 3 Alur Penelitian	58