



**VALIDASI METODE AKURASI DAN PRESISI  
EKSTRAK KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus  
polyrhizus*) SEBAGAI ALTERNATIF PENGGANTI  
EOSIN TERHADAP SEDIAAN HISTOLOGI HEPAR  
TIKUS (*Rattus norvegicus L*)**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh  
★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★  
**NANDA YUSTAR AFIF MUSLIM**

**21901101042**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2023**



**VALIDASI METODE AKURASI DAN PRESISI  
EKSTRAK KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus  
polyrhizus*) SEBAGAI ALTERNATIF PENGGANTI  
EOSIN TERHADAP SEDIAAN HISTOLOGI HEPAR  
TIKUS (*Rattus norvegicus L*)**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

**Nanda Yustar Afif Muslim**

**21901101042**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2023**



**VALIDASI METODE AKURASI DAN PRESISI  
EKSTRAK KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus  
polyrhizus*) SEBAGAI ALTERNATIF PENGGANTI  
EOSIN TERHADAP SEDIAAN HISTOLOGI HEPAR  
TIKUS (*Rattus norvegicus L*)**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

**Nanda Yustar Afif Muslim  
21901101042**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2023**

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikumWr.Wb.

Puji Syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, atas rahmat, taufik, serta hidayah-Nya sehingga penyusunan proposal penelitian skripsi yang berjudul **“Validasi Metode Akurasi dan Presisi Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) Sebagai Alternatif Pengganti Eosin Terhadap Sediaan Histologi Hepar Tikus (*Rattus Norvegicus L*)** “ ini dapat terselesaikan dengan lancar.

Skripsi ini disusun sebagai tugas akhir dalam pendidikan program sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, sangat sulit untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada yang terhormat dr. H Arif yahya,M.Kes sebagai dosen pembimbing 1 dan dr. Aris rosidah,M.Biomed.,sp.PA sebagai dosen pembimbing 2 yang telah memberi arahan dan bimbingan dalam menyusun tugas ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada orang tua, saudara, dan teman yang telah memberi semangat.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan didalamnya. Kritik dan saran untuk perbaikan penyusunan skripsi ini sangat penulis harapkan sehingga nantinya dapat memberikan hasil yang lebih baik dan bermanfaat.

Malang, 26 September 2023

Penulis



#### PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sejujur-jujurnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, didalam naskah SKRIPSI ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah SKRIPSI ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, saya bersedia SKRIPSI ini di gugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (SARJANA KEDOKTERAN) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan perundang-undangan yang berlaku (UU. No.20 Tahun 2003, Pasal 25 ayat 2 dan pasal 70).

Malang, 26 September 2023

Mahasiswa



MELIBRAT  
TEMPEL  
21901101042

21901101042



## SKRIPSI

### VALIDASI METODE AKURASI DAN PRESISI EKSTRAK KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus polyrhizus*) SEBAGAI ALTERNATIF PENGGANTI EOSIN TERHADAP SEDIAAN HISTOLOGI HEPAR TIKUS (*Rattus norvegicus L.*)

Oleh

Nanda Yustar Afif Muslim  
21901101042


Telah Dipertahankan Di Depan Penguji  
Pada Tanggal 26 September 2023  
Dan Dinyatakan Memenuhi Syarat


Menyetujui

Komisi Pembimbing,

Ketua (Pembimbing I)

Anggota (Pembimbing II)

  
dr. H. Arif Yahya, M. Kes  
NPP. 205.02.00003

  
dr. Aris Rosidah, M. Biomed. Sp. PA  
NPP. 142104198232240

Malang, 26 September 2023

Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Dekan



  
dr. Rahma Triliana, M. Kes, PhD  
NPP. 205.02.00001

## RINGKASAN

**Nanda Yustar Afif Muslim.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 2023. Validasi Metode Akurasi dan Presisi Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) Sebagai Alternatif Pengganti Eosin Terhadap Sediaan Histologi Hepar Tikus (*Rattus Norvegicus L*). **Pembimbing 1:** Arif Yahya, **Pembimbing 2:** Aris Rosidah

**Pendahuluan :** Pemanfaatan 30-35% bagian dari kulit buah naga kurang optimal seringkali hanya dibuang sebagai limbah. Buah naga memiliki pigmen antosianin pada kulit buahnya, antosianin dapat digunakan sebagai zat pewarna alternatif untuk menggantikan pewarna sintesis eosin yang bersifat karsinogenik. Penelitian ini bertujuan untuk validasi metode pewarnaan ekstrak kulit buah naga merah pada preparat histologi organ hepar *Rattus norvegicus L*

**Metode :** Simplisia kulit buah naga di ekstraksi dengan larutan asam sitrat kemudian dibuat tiga konsentrasi pewarna (10%, 25%, 50%), *hematoxylin eosin* (Kontrol positif +), dan asam sitrat (kontrol negatif -). Dilakukan pewarnaan pada preparat kemudian preparat diamati dibawah mikroskop trinokuler perbesaran 400 kali dan dilakukan pengamatan deskriptif. Sel hepatosit dihitung menggunakan ImageJ, Uji statistik dilakukan untuk pengamatan deskriptif menggunakan *Mann-Whitney* ( $P < 0,05$ )

**Hasil :** Pewarna *hematoxylin eosin* (HE) memberikan hasil rata-rata pengamatan deskriptif (kejelasan, warna, kontras dan debris) yaitu (2, 2, 2, 2) sedangkan asam sitrat (0,0,0,0). Pewarnaan Ekstrak asam sitrat kulit buah naga merah dengan konsentrasi 10% mendapatkan nilai rata-rata pengamatan deskriptif (kejelasan, warna, kontras dan debris) (2, 2, 2, 2), dengan konsentrasi 25% (2, 2, 2, 2), dan dengan konsentrasi 50% (2, 1, 1, 2). Hasil nilai akurasi dibandingkan dengan HE pada konsentrasi 10%, 25% dan 50% didapatkan sebesar (98%, 52% dan 89%), Hasil nilai presisi dibandingkan dengan HE pada konsentrasi 10%, 25% dan 50% didapatkan sebesar (17%, 13% dan 19%).

**Kesimpulan :** Ekstrak asam sitrat kulit buah naga merah dapat mewarnai preparat organ hepar *Rattus norvegicus L*, tetapi kualitasnya lebih rendah dibandingkan pewarna *hematoxylin eosin* sebagai kontrol pembanding

**Kata kunci :** Pewarna alami, *Hylocereus polyrhizus*, *Hematoxylin eosin*, *Rattus norvegicus L*, Akurasi, Presisi

## SUMMARY

Nanda Yustar Afif Muslim. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 2023. Validation of Accuracy and Precision Method of Red Dragon Fruit Peel Extract (*Hylocereus Polyrhizus*) as an Alternative to Eosin Replacement for Rat Histology Preparation (*Rattus Norvegicus L*). **Supervisor 1:** Arif Yahya, **Supervisor 2:** Aris Rosidah

**Introduction:** Utilization of 30-35% of the skin of dragon fruit is less than optimal often only discarded as waste. Dragon fruit has anthocyanin pigments in the skin of the fruit, anthocyanins can be used as an alternative coloring agent to replace the synthetic dye eosin which is carcinogenic. This study aims to validate the coloring method of red dragon fruit peel extract on histology preparations of hepatic organs of *Rattus norvegicus L*

**Methods:** Simplified dragon fruit peel was extracted with citric acid solution then three concentrations of dye (10%, 25%, 50%), hematoxylin eosin (positive control +), and citric acid (negative control -) were made. Staining was done on the preparations then the preparations were observed under a 400 times magnification trinocular microscope and descriptive observations were made. Hepatocyte cells were counted using ImageJ, Statistical tests were performed for descriptive observations using Mann-Whitney ( $P < 0.05$ ).

**Results:** Hematoxylin eosin (HE) dye gives the average results of descriptive observations (clarity, color, contrast and debris), namely (2, 2, 2, 2) while citric acid (0, 0, 0, 0). Staining of citric acid extract of red dragon fruit skin with a concentration of 10% gets the average value of descriptive observations (clarity, color, contrast and debris) (2, 2, 2, 2), with a concentration of 25% (2, 2, 2, 2), and with a concentration of 50% (2, 1, 1, 2). The results of accuracy values compared with HE at concentrations of 10%, 25% and 50% were obtained as (98%, 52% and 89%), The results of precision values compared with HE at concentrations of 10%, 25% and 50% were obtained as (17%, 13% and 19%).

**Conclusion:** Citric acid extract of red dragon fruit peel can color *Rattus norvegicus L* hepatic organ preparations, but the quality is lower than hematoxylin eosin dye as a comparative control.

**Keywords:** Natural dye, *Hylocereus polyrhizus*, Hematoxylin eosin, *Rattus norvegicus L*, Accuracy, Precision



## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Histologi merupakan bagian dari ilmu biologi yang secara umum memfokuskan penelitiannya pada jaringan yang membentuk tubuh, komposisi kimia jaringan, serta sel-sel yang memiliki karakteristik normal, semuanya diselidiki melalui penggunaan metode analitik mikroskopis (Susetyarini et al., 2019). Dalam bidang histopatologi, kesehatan dan fungsi jaringan dalam kaitannya dengan penyakit adalah fokus dari bidang studi ini. Pengamatan terhadap jaringan yang dicurigai mengalami gangguan merupakan salah satu variabel yang memengaruhi diagnosis, sehingga peran histopatologi menjadi sangat penting dalam proses diagnosis penyakit. (Rizki et al., 2015). Untuk menghasilkan preparat histologi yang adekuat untuk diagnosis, salah satu tahapan yang harus dilalui adalah staining.

Staining merupakan tahap pewarnaan jaringan yang bertujuan untuk memudahkan pengamatan melalui mikroskop dengan cara mengidentifikasi dan membedakan berbagai komponen jaringan yang akan diamati. (Ellyawati, 2018). Proses staining dapat dilakukan dengan memberi pewarna seperti hematoxylin untuk mewarnai unsur basa dan eosin untuk mewarnai unsur asam pada preparat histologi (Rahmadani, 2022).

Bahan organik yang disebut pewarna digunakan untuk memberikan kontras warna pada suatu benda. Pewarna sering kali dapat dibagi menjadi dua kelompok: pewarna alami dan pewarna sintetis. Penggunaan pewarna dalam sediaan histologi dimaksudkan untuk meningkatkan kejelasan dan ketajaman gambaran sel dan

bagian-bagian penyusunnya, sehingga memudahkan pengamatan mikroskop oleh para peneliti. (Gresbi et al., 2014). Pewarna yang umumnya digunakan untuk memberi warna pada preparat histologi adalah pewarna sintetis. Peran yang sangat penting dari zat pewarna sintetis dalam pemeriksaan sel di bawah mikroskop menyebabkan permintaan akan zat pewarna tersebut menjadi tinggi. Akibat dari tingginya permintaan ini, harga zat pewarna sintetis cenderung mahal. Masalah ini merupakan tantangan umum yang memerlukan inovasi baru untuk mengurangi dampak negatifnya. Selain tingginya harga pewarna sintetis, kekhawatiran mengenai kandungan senyawa kimia berbahaya dalam pewarna tersebut juga merupakan hal yang perlu diperhatikan karena dapat membahayakan kesehatan pengguna. Penggunaan pewarna sintetis yang mengandung senyawa berbahaya dapat berpotensi memicu risiko terjadinya kanker, kerusakan pada organ-organ seperti ginjal dan hati. (Reysa, 2013 dalam Pujilestari, 2015). Selain itu, kelemahan pewarna sintesis adalah pada penyimpanan dengan durasi yang lama, pewarna akan mudah rusak (Pujilestari, 2016).

Solusi untuk menghilangkan permasalahan di atas adalah dengan beralih memakai pewarna alami yang berasal dari bahan alam. Keuntungan pewarna alami adalah memiliki nilai ekonomis yang tinggi jika dibandingkan dengan pewarna sintetis. Ekstrak kulit buah naga merah yang kaya akan antosianin adalah salah satu contoh bahan alami yang dapat digunakan. Kandungan antosianin yang terdapat pada ekstrak kulit buah naga merah mencapai sekitar 26,5 ppm. Dengan demikian, penggunaan pewarna alami seperti ini dapat menjadi alternatif yang lebih aman dan ekonomis dalam preparat histologi. (Harjanti, 2016) Antosianin adalah senyawa yang bersifat amfoter, yang berarti senyawa ini memiliki kemampuan untuk

bereaksi baik dengan asam maupun dengan basa. Ketika berada dalam lingkungan asam, antosianin cenderung memiliki warna merah, sementara ketika dalam lingkungan basa, warnanya dapat berubah menjadi ungu dan biru (Samber et al., 2013). Antosianin bisa ditemukan pada buah naga, stroberi, semangka, apel, rasberi dan lain-lain (Jawi et al., 2007).

Buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) adalah buah yang cukup populer di kalangan masyarakat karena memiliki khasiat, manfaat, dan nilai gizi yang tinggi. Sebanyak 30-35% dari buah naga ini terdiri dari kulit buah, namun sayangnya kulit buah ini seringkali dibuang sebagai sampah. (Bahan et al., 2012). Menurut data statistik Dinas Pertanian Kehutanan dan Perkebunan Kabupaten Banyuwangi, hasil panen buah naga pada tahun 2016 mencapai 28,82 ton. Data ini mencerminkan produksi buah naga dalam jumlah yang cukup signifikan pada tahun tersebut (Fibrianto dan Santoso, 2017). Dari hasil panen buah naga tersebut dapat dihasilkan 9,37 ton kulit buah naga yang masih belum dimanfaatkan dan berpotensi menjadi limbah pencemar lingkungan, dampak dari fenomena tersebut menyebabkan tingginya volume sampah dari sisa buah-buahan. pengelolaan limbah dari buah-buahan, termasuk limbah kulit buah naga, masih menjadi permasalahan yang belum terselesaikan dengan baik. Salah satu penyebab utama adalah kurangnya kesadaran masyarakat mengenai pentingnya pengelolaan limbah dan upaya daur ulang. Dampak dari limbah ini dapat melibatkan sejumlah isu, termasuk kesehatan masyarakat, polusi lingkungan, termasuk pencemaran udara dan air, serta potensi pembusukan limbah tersebut karena kandungan airnya yang tinggi. (Nur, 2019).

Pemanfaatan organ hepar tikus sebagai objek uji coba untuk pewarna alami adalah suatu pendekatan yang bermanfaat dalam penelitian karena struktur hepar

tikus memiliki kemiripan dengan hepar manusia, meskipun terdapat perbedaan dalam ketebalan hepatosit (sel-sel hati) (Rogers, et al., 2012). Selain itu, pewarna Hematoxylin eosin cukup baik dalam mewarnai preparat histologi hepar tikus, hematoxylin bersifat basa untuk mewarnai inti sel, Eosin di sisi lain, adalah asam yang berikatan dengan molekul protein bermuatan positif yang ditemukan dalam jaringan ikat dan sitoplasma. (Rahmadani,2022). Berdasarkan sifat dari organ hepar tikus putih yang memiliki unsur asam dan basa yang terkandung didalamnya, maka organ hepar tikus putih cukup baik digunakan sebagai objek untuk menguji pewarna alami dalam sediaan preparat histologi.

Dalam pengembangan suatu metode baru penelitian, harus melewati tahapan penting yaitu tahapan metode validasi. Menunjukkan bahwa teknik analisis yang digunakan telah memenuhi persyaratan atau standar yang telah ditetapkan sebelumnya, Prosedur yang harus dilakukan di laboratorium adalah metode validasi. (Riyanto, 2014). Penelitian ini akan menggunakan akurasi dan presisi sebagai metrik validasi. Tingkat di mana hasil analisis mendekati atau konsisten dengan nilai aktual atau tingkat analit yang telah ditetapkan dikenal sebagai akurasi. (Riyanto, 2014). Diukur dengan memeriksa sebaran temuan individu dari rata-rata jika suatu proses diulang pada sampel yang diambil dari campuran yang homogen, presisi adalah metrik yang menunjukkan tingkat kesepakatan antara hasil pengujian individu. Dalam kata lain, presisi mengindikasikan seberapa konsisten dan berulang-ulang hasil pengukuran yang dilakukan dalam situasi yang sama, dan seberapa dekat hasil-hasil tersebut satu sama lain. (Riyanto, 2014). Dalam penelitian ini, tujuannya adalah untuk menilai nilai akurasi dan presisi dengan membandingkan jumlah sel hepatosit pada hepar tikus putih yang telah diwarnai

menggunakan metode pewarnaan Hematoxylin-ekstrak kulit buah naga merah dengan hasil dari metode pewarnaan standar yaitu Hematoxylin eosin. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan sejauh mana metode pewarnaan menggunakan ekstrak kulit buah naga merah dapat memberikan hasil yang akurat dan konsisten dalam menghitung jumlah sel hepatosit dibandingkan dengan metode pewarnaan standar yang lebih umum digunakan, yaitu Hematoxylin eosin. Akurasi dan presisi akan menjadi fokus penting dalam penilaian hasil penelitian ini

### 1.2 Rumusan Masalah

1. Pada preparat histologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus* L), berapakah nilai akurasi dan presisi ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) sebagai pewarna alami?
2. Pada preparat histologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus* L), berapakah nilai pengamatan deskriptif ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) sebagai pewarna alami?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui nilai akurasi dan presisi ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) saat digunakan sebagai pewarna pada preparat histologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus* L.)
2. Mengetahui nilai pengamatan deskriptif ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) saat digunakan sebagai pewarna pada preparat histologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus* L.)

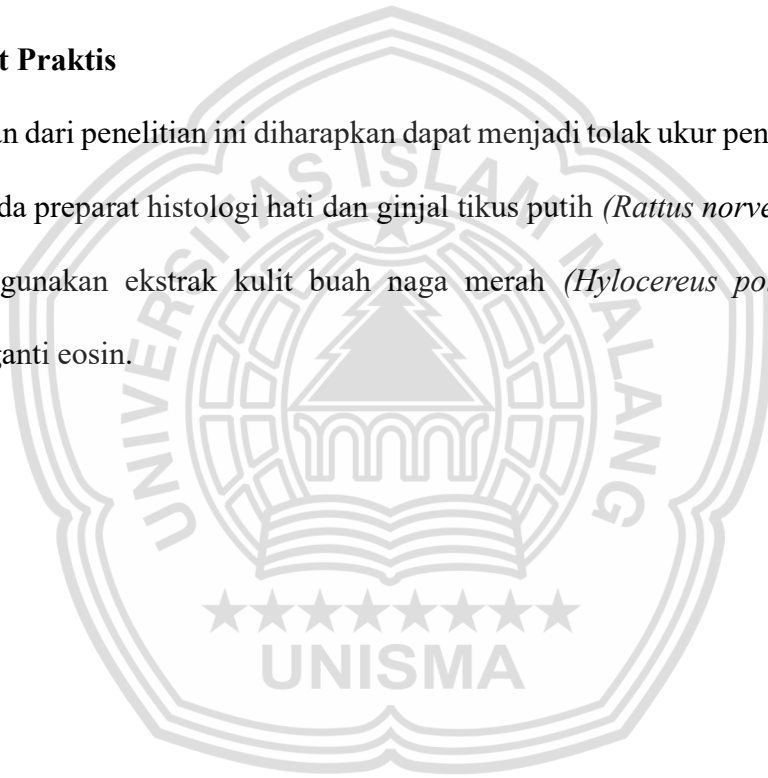
## 1.4 Manfaat penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan pengetahuan lebih kepada para peneliti mengenai kualitas pewarnaan bahan aktif dalam ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) jika dibandingkan dengan metode validasi, seperti keakuratan dan ketepatan pewarnaan jika dibandingkan dengan pewarnaan standar Hematoksilin eosin, dan preparat histologi organ hepar tikus putih (*Rattus norvegicus L*).

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Temuan dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi tolak ukur penggunaan pewarnaan pada preparat histologi hati dan ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus L*) dengan menggunakan ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) sebagai pengganti eosin.





## BAB VII

### PENUTUP

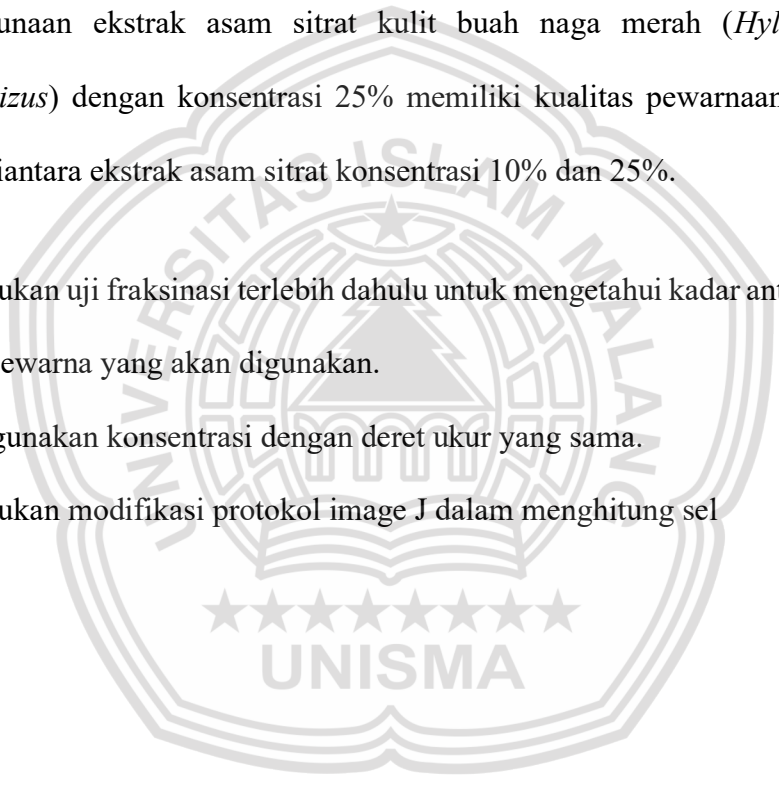
#### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Pewarnaan dengan ekstrak asam sitrat kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) memiliki tingkat akurasi yang baik pada konsentrasi 10% tetapi tidak memiliki nilai presisi yang baik pada semua konsentrasi
2. Penggunaan ekstrak asam sitrat kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dengan konsentrasi 25% memiliki kualitas pewarnaan paling baik diantara ekstrak asam sitrat konsentrasi 10% dan 25%.

#### 7.2 Saran

1. Melakukan uji fraksinasi terlebih dahulu untuk mengetahui kadar antosianin pada pewarna yang akan digunakan.
2. Menggunakan konsentrasi dengan deret ukur yang sama.
3. Melakukan modifikasi protokol image J dalam menghitung sel





## DAFTAR PUSTAKA

- Abramoff, Michael D. (2004). "Image Processing With Imagej." Biophotonic International.
- Ahmed, S., Tapley, K., Clemett, A., & Chadwick, M. (N.D.) (2016). *Health And Safety In The Textile Dyeing Industry*.
- Ali F., Ferawati, Risma A. (2013). Ekstraksi Zat Warna Dari Kelopak Bunga Rosella (Study Pengaruh Konsentrasi Asam Asetat Dan Asam Sitrat). *Jurnal Teknik Kimia*. 19(1):26-33
- Anam, C., Mahmudati, N., & Hudha, A. M. (2016). Prosiding Seminar Nasional II Tahun (Vol. 26).
- Anamisa, D. R. (2015) 'Rancang Bangun Metode OTSU Untuk Deteksi Hemoglobin', 5(2), pp. 106–110.
- Andarwulan N, Fitri F. (2012). Merah-Ungu Antosianin Dalam Pewarna Alami Untuk Pangan. South East Asian Food And Agricultural Science And Technology (SEAFAST) Center, Institut Pertanian Bogor Bogor
- Araujo P. Key Aspects Of Analytical Method Validation And Linearity Evaluation. *Journal Of Chromatography B*. (2009); 877(23): 2224-2234
- Aryanta, I. W. R. (2022) 'Manfaat Buah Naga Untuk Kesehatan', *Widya Kesehatan*, 4(2), Pp. 8–13.

Bahan, J., Terbarukan, A., Handayani, P. A., & Rahmawati, A. (2012). Pemanfaatan Kulit Buah Naga (Dragon Fruit) Sebagai Pewarna Alami Makanan Pengganti Pewarna Sintetis. *Prima Astuti Handayani Dan Asri Rahmawati*, 1(2), 19.

Barba-Espín, G., Glied, S., Crocoll, C., Dzhhanfezova, T., Joernsgaard, B., Okkels, F., Lütken, H., & Müller, R. (2017). Foliarapplied Ethephon Enhances The Content Of Anthocyanin Of Black Carrot Roots (*Daucus Carota* Ssp. *Sativus* Var. *Atrorubens* Alef.). *BMC Plant Biology*, 17(70), 1–11.

Bordoloi, B., Jaiswal, R., Siddiqui, S., & Tandon, A. (N.D.)(2017). Health Hazards Of Special Stains. *Review Article Saudi Journal Of Pathology And Microbiology*.

Dapson, R. W. and Bain, C. L. (2015) 'Brazilwood, sappanwood, brazilin and the red dye brazilein: From textile dyeing and folk medicine to biological staining and musical instruments', *Biotechnic and Histochemistry*, 90(6), pp. 401–423.

Dhiya Syifa Rahmadani (2022). *Gambaran Kualitas Preparat Histologi Hepar Mencit Yang Diwarnai Menggunakan Ekstrak Umbi Bit Sebagai Alternatif Reagen Pewarna()*. Semarang: Diii Analisis Kesehatan Semarang

Dwita Oktiarni, Devi Ratnawati, Desy Zahra Anggraini. (2012). Pemanfaatan Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus* sp.) Sebagai Pewarna dan Pengawet Alami Mie Basah. *Jurnal Gradien* Vol.8 No.2 Juli 2012 : 819-824.

Ellyawati, E. (2018) 'Penentuan Waktu Yang Tepat Pada Proses Staining Dalam Pembuatan Preparat Histologis Hati', *Jurnal TEMAPELA*, 1(1), pp. 28–30.

El Achi, N. *et al.* (2020) 'Metal-Free ATRP Catalyzed by Visible Light in Continuous Flow', *Frontiers in Chemistry*

Eosin Y. (2009). *Material Safety Data Sheet Section 1-Chemical Product And Company Identification Product Name Statement Of Hazardous Nature Product Use.*

Fabiana Meijon Fadul (2019) 'Efektivitas Hasil Pewarnaan Sediaan Feses dengan Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Sebagai Pengganti Eosin', pp. 115–121.

Feri, A. M. And Andarwulan, K. N. (2014). *Color Characteristics And Antioxidant Activity Of Anthocyanin Extract From Purple Sweet Potato*. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*. 25(2), Pp. 176–184.

Gandjar, G. I., dan Rohman, A., (2014), *Kimia Farmasi Analisis*, Pustaka Belajar, Yogyakarta.

Gibson J. (2003). *Fisiologi Dan Anatomi Modern*. Jakarta: EGC

Harahap, Y., Harmita And Simanjuntak, B. (2005) 'Optimasi Penetapan Kadar', *Majalah Ilmu Kefarmasian*, II(3), Pp. 154–163.

Harjanti, R. S. (2016) 'Optimasi Pengambilan Antosianin dari Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Sebagai Pewarna Alami pada Makanan', *CHEMICA: Jurnal Teknik Kimia*, 3(2), p. 39..

Harmita, H. (2004) 'Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode Dan Cara Perhitungannya', *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1(3), Pp. 117–135.

Hassaan, M., Nemr, A. El And Madkour, F. (2017) *Advanced Oxidation Processes (Aops) For Wastewater Treatment Advanced Oxidation Processes Of Some Organic Pollutants In Fresh And Sea Water.*

Ifadah, R. A., Rizkia, P., Wiratara, W., & Anam Afgani, C. (N.D.)(2021). Ulasan Ilmiah: Antosianin Dan Manfaatnya Untuk Kesehatan. *Jurnal Teknologi Pengolahan Pertanian*, 3(2), 11–21.

Insani, A., Suri, S. And Berata, I. (2015) ‘Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih Yang Diberikan Deksametason Dan Vitamin E’, *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(3), Pp. 228–237.

International Conference on Harmonization (ICH). (2005). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Geneva: International Conference on Harmonization

Jannah, N., Mahmud, N. R. A., Karo, N. A. K., & Nurhalifah, D. (2019). Pemanfaatan Filtrat Bunga Flamboyan (*Delonix Regia* (Hook.) Raf.) Sebagai Pewarna Alternatif Dalam Pengamatan Preparat Jaringan Tumbuhan. *Jurnal Biosains Dan Edukasi*, 1(1), 5–9.

Junqueira, L.C. Dan Carneiro, J. (2003). *Basic Histologi: 1-3*. Edisi Ke-10. New York: The Mcgraw-Hill Companies

Lai, M. And Preparation, S. (2018) ‘Extraction Techniques And Applications: Biological / Medical And Environmental / Forensics Fgfs In Injury Repair And Regeneration’.

Laurencia, E., & Tjandra, O. (2018). Identifikasi Senyawa Kimia Ekstrak Metanol Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhiz*) Dengan Kromatografi Gas. In *Tarumanagara Medical Journal* (Vol. 1, Issue 1).

Lusiana, U. (2012) 'Akurasi Dan Presisi Sebagai Pengendalian Mutu', *Biopropal Industri*, 3(1), Pp. 1–8.

Mark. (2005). *The Laboratory Rat*. Jakarta: Akademi Press

Meganingtyas, W. and Alauhdin, M. (2021) 'Ekstraksi Antosianin dari Kulit Buah Naga (*Hylocereus costaricensis*) dan Pemanfaatannya sebagai Indikator Alami Titrasi Asam-Basa', *agriTECH*, 41(3), p. 278.

Möller Bredo, R. And Vazquez Odo, N. (2011) *Anatomía Del Hígado De La Rata Wistar (Rattus Norvegicus) Anatomy Of The Liver In Wistar Rat (Rattus Norvegicus)*, *Int. J. Morphol.*

Musumeci G. Past, Present And Future: Overview On Histology And Histopathology. *J. Histol Histopathol.* 2014;1:5..

Novianti et all (2018) 'Korelasi Ekspresi Protein Cytoglobin Melalui Uji Dermis Pada Pertumbuhan Jaringan Ekor Cecak', *International Journal of Biology and Biotechnology*, 2(2), pp. 35–42.

Novianto, Toni Dwi. (2019). Pengukuran Nilai Porositas Menggunakan Software Image-J. Yogyakarta, LRMPHP

Nur, M. (2019). Analisis Potensi Limbah Buah-Buahan Sebagai Pupuk Organik Cair. *Seminar Nasional Teknik Industri Universitas Gadjah Mada.* 28–32

Nurdi, O. :, Wibowo, I., & Mulyana. (2021). Pemanfaatan Limbah Kulit Buah Naga Merah (*Hyloscereus Polyrhizus*) Dengan Penambahan Serai (*Cymbopogon Citratus*) Sebagai Minuman Herbal. *Jurnal Pro-Stek*, 3(2).

Nurtiana, W. (2019). Anthocyanin As Nidaul sannah(2022) Literature Review: Efektivitas Pewarnaan Apusan Darah Tepi Dari Bahan Alami Ubi Jalar Ungu (*Ipomea Batatas L*) Dengan Pewarnaan Giemza

Oktaviani, E. P., Purwijantiningsih, L. M. E. And Pranat, F. S. (2014) ‘Kualitas Dan Aktivitas Antioksidan Minuman Probiotik Dengan Variasi Ekstrak Buah Naga Merah (*Hyloraceus Polyrhizus*)’, *Jurnal Teknobiologi*, 1(1), Pp. 1–15.

Ovando A., Ma. De Lourdes Pacheco Hernández, Ma. Elena Páez-Hernández, José A. Rodríguez, Carlos Andrés Galánvidal. (2009). Chemical Studies Of Anthocyanins: A Review. *Food Chemistry*.113: 859–871

Podlasov, Alexey And Eugene Ageenko (2003). Working And Development With Imagej: A Student Reference, Joensuu: Departement Of Computer Science, University Of Joensuu

Potensi, P. N. P. D. P., Daya, S., Studi, P., Mode, D., Rupa, S., & Desain, D. (N.D.)(2019) *The Potential Of Natural Resources In Nusa Penida As A Colour Pigment In Textiles Ni Putu Darmara Pradnya Paramita.*

Pramudita, A. W. (2015) ‘Validasi Metode Analisis Erdostein Secara KCKT Yang Digunakan Pada Validasi Pembersihan Peralatan Produksi Dengan Cara Usap’, *Skripsi*, Pp. 1–78.

Ramadhan, S. A. And Musfiroh, I. (2021) 'Review Artikel: Verifikasi Metode Analisis Obat', *Farmaka*, 19(3), Pp. 87–92

Ramadhani D,(2012). Analisis Serta Stitching Citra Imunohistokimia Mib-1 Dengan Immunoratio Dan Perangkat Lunak Nish Element. Lokakrya Komputansi Dala Sains Dan Teknologi Nuklir.:(October): 187-97

Ravisankar P, (2015)Review On Step-By-Step Analytical Method Validation. *IOSR Journal Of Pharmacy*. 2015; 5(10): 7-19

Rita Permatasari, Endang Suriani<sup>2</sup>, H. A. (2022) 'Potensi Buah Naga Merah (*Hylocereus costaricensis*) Sebagai Pewarnaan Alternatif Pengganti Eosin Pada Pewarnaan Papanicolaou Terhadap Sediaan Apusan Epitel Mulut Ayam', *JUKEJ: Jurnal Kesehatan Jompa*, 1(2830–5558), p. 9.

Riyanto. (2014). Validasi & Verifikasi Metode Uji: Sesuai Dengan ISO/IEC 17025Laboratorium Pengujian Dan Kalibrasi.Ed.1, Cet. 1. Yogyakarta: Deepublish

Rizki, M., Tia, R.S.M., Bastian, D. (2015). Uji Histopatologi Organ Ren, Insang, Ginjal, Intestinum dan Hepar Ikan Mas (*Cyprinus carpio*). Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan. Universitas Padjadjaran. Bandung

Safitri, I. R. (2019) 'Efektivitas Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) Sebagai Pewarna Alami Preparat Section Jaringan Batang Tumbuhan Kenanga (*Cananga Odorata* (Lamk.) Hook) (Dimanfaatkan Sebagai Sumber Belajar Biologi)'

- Samber, L. N., Semangun, H., Prasetyo, B., Kristen, U., & Wacana, S. (N.D.)(2013) *Seminar Nasional X Pendidikan Biologi Fkip Uns Karakteristik Antosianin Sebagai Pewarna Alami.*
- Sari, R. P., Endang Suriani, & Hikmah Adinda. (2022). Potensi Buah Naga Merah (*Hylocereus Costaricensis*) Sebagai Pewarnaan Alternatif Pengganti Eosin Pada Pewarnaan Papanicolaou Terhadap Sediaan Apusan Epitel Mulut Ayam. *Jukej : Jurnal Kesehatan Jompa*, 1(1), 1–9.
- Setiawan, B. (2016). Optimalisasi Metode Automatic Slide Stainer Untuk Pewarnaan Jaringan Menggunakan Haematoksilin-Eosin. Laporan Akhir Penelitian Pembinaan Bagi Tenaga Fungsional Non Dosen : Hal 1-2.
- Shostak S.(2014) Histology Nomenclature: Past, Present And Future;Bio Syt. 2013 2:22.
- Slaoui, M. And Fiette, L. (2011). Histopathology Procedures: From Tissue Sampling To Histopathological Evaluation. *Methods And Protocols, Methods In Molecular Biology*, 691: 69-82
- Subowo. (2009). *Histologi Umum*. Edisi Ke-2. Jakarta: CV Sagung Seto
- Sudarmi, S., Subagyo, P., Susanti, A., & Wahyuningsih,A. S. (2015). Ekstraksi Sederhana Antosianon dari Kulit Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*) sebagai Pewarna Alami.*Eksergi*, 12(1), 5–7.
- Suraini and Sophia, A. (2022) ‘Optimasi Air Perasan Ubi Jalar Ungu Ipomea Batatas L. Pada Pemeriksaan Telur Cacing’, 7, Pp. 8–13.
- Susanti Elvi, (2015) *Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Yang Diberi Insektisida Golongan Piretroid (Sipermetrin)*



- Susetyarini, E., Wahyono, P., Latifa, R., & Nurrohman, E. (2019). *Struktur Histologis Tulang Femur Dan Jaringan*. 17–23.
- Taek, A. Y., Ndaong, N. A. And Gaina, C. D. (2020) ‘Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Pasca Pemberian Ekstrak Infusa Buah Pare (*Momordica Charantia L.*) Lokal NTT’, *Jurnal Veteriner Nusantara*, 3(2), Pp. 89–96.
- Tahrin Mahmood P-CY. (2012) Western Blot: Technique, Theory, And Trouble Shooting.
- Titford M.(2012) What May The Future Hold For Histotechnologists *Labmedicine*;43:5–10.
- Umapathi P.,(2012) Quantitative Determination Of Metformin Hydrochloride In Tablet Formulation Containing Crosscarmellose Sodium As Disintegrant By HPLC And UV Spectrophotometry. *Tropical Journal Of Pharmaceutical Research*.
- Wahyuni, I. N., & Sabban, I. F. (2022). Efektivitas Hasil Pewarnaan Sediaan Feses Dengan Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) Sebagai Pengganti Eosin. *Jurnal Wiyata: Penelitian Sains Dan Kesehatan*, 9(2), 115.
- Wahyuningsih, S.(2017) The Effect Of Ph And Color Stability Of Anthocyanin On Food Colorant. *IOP Conf. Series: Materials Science And Engineering*. 193
- Wardani And Andria, L. (2012) ‘Validasi Penentuan Kadar Vitamin C Pada Minuman Buah Kemasan Dengan Spektrofotometri Uv-Visible’, *Universitas Indonesia*, P. 37.
- Wicaksana, A. and Rachman, T. (2018) ‘Kualitas Pembuatan Preparat Gosok Dengan Pewarna Alami Pigmen Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus*

Polyrhizus) Sebagai Sumber Belajar Biologi'6(11), 951–952., 3(1), pp. 10–27..

Windiarko, O. P. (2018) *Pengaruh Preventif Madu Hutan Sumbawa Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar, Kadar Sgpt, Terhadap Kadar Malondialdehida (Mda) Yang Diinduksi Plumbum Asetat.*

