

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK *Allium sativum*, *Curcuma mangga*,  
DAN *Acorus calamus* TERHADAP LAMA FASE ESTRUS DAN  
PROLIFERASI EPITEL VAGINA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)  
YANG DIINDUKSI CISPLATIN**

**SKRIPSI**

**Oleh:**

**NAILUL MAZIYYAH ASSA'IDAH  
NIM. 14620082**



**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2018**

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK *Allium sativum*, *Curcuma mangga*,  
DAN *Acorus calamus* TERHADAP LAMA FASE ESTRUS DAN  
PROLIFERASI EPITEL VAGINA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)  
YANG DIINDUKSI CISPLATIN**

**SKRIPSI**

**Oleh:**

**NAILUL MAZIYYAH ASSA'IDAH  
NIM. 14620082**

**Diajukan Kepada:**

**Fakultas Sains dan Teknologi  
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang  
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2018**

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK *Allium sativum*, *Curcuma mangga*,  
DAN *Acorus calamus* TERHADAP LAMA FASE ESTRUS DAN  
PROLIFERASI EPITEL VAGINA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)  
YANG DIINDUKSI CISPLATIN**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**NAILUL MAZIYYAH ASSA'IDAH**  
14620082

telah diperiksa dan disetujui untuk diuji  
tanggal: 21 november 2018

**Pembimbing I**



**Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si**  
NIP. 197109192 000032 0 0001

**Pembimbing II**



**Mujahidin Ahmad, M.Sc**  
NIDT. 19860512 20160801 1 060

**Mengetahui,  
Ketua Jurusan Biologi**



**Romaidi, M.Si., D.Sc**  
NIP. 19810201 200901 1 019

**PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK *Allium sativum*, *Curcuma mangga*,  
DAN *Acorus calamus* TERHADAP LAMA FASE ESTRUS DAN  
PROLIFERASI EPITEL VAGINA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)  
YANG DIINDUKSI CISPLATIN**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**NAILUL MAZIYAH ASSA'IDAH**  
**14620082**

telah dipertahankan  
di depan Dewan Penguji Skripsi dan dinyatakan diterima sebagai  
salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si)  
tanggal: 21 November 2018

Penguji Utama	: Dr. Kiptiyah, M.Si NIP. 19731005 200212 2 003	(.....)
Ketua Penguji	: Kholifah Holil, M.Si NIP. 19751106 200912 2 002	(.....)
Sekretaris Penguji	: Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si NIP. 197109192 000032 0 0001	(.....)
Anggota Penguji	: Mujahidin Ahmad, M.Sc NIDT. 19860512 20160801 1 060	(.....)

Mengesahkan,  
Ketua Jurusan Biologi



**Romaidi, M.Si., D.Sc**  
NIP. 19810201 200901 1 019

## HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah, kupersembahkan karya kecilku ini untuk orang-orang yang kusayangi:

Abi dan Ibu tercinta, motivator terbesar dalam hidupku yang tak pernah lupa menanamkan pentingnya sebuah proses kehidupan. Tak pernah jemu memberikan untaian doa dan pengorbanan yang tak terkira. Buah ketulusan telah mengantarkanku hingga sampai pada titik ini. Tak pernah cukup ku membalas cinta kasih Abi dan Ibu.

Nenekku tercinta, yang selalu mengajarkanku akan nilai-nilai kebaikan. Menjadi panutanku bahwa tidak ada yang paling baik di dunia ini bila tidak memberikan manfaat bagi orang lain.

Saudara-saudariku yang aku sayangi. Lima kebanggaan Abi dan Ibu. Tiada yang dapat mengalahkan rasa persaudaraan meski terpisah oleh jarak perantauan masing-masing. Kebersamaan dan kehangatan dalam keluarga selalu menjadi momen yang paling dinanti kala libur telah tiba.

**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nailul Maziyyah Assa'idah  
NIM : 14620082  
Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Biologi  
Judul Penelitian : Pengaruh Kombinasi Ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* Terhadap Lama Fase Estrus dan Proliferasi Epitel Vagina Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Cisplatin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Malang, 6 November 2018  
Yang membuat pernyataan,



Nailul Maziyyah Assa'idah  
NIM. 14620082

## PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar Pustaka diperkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya.



**Pengaruh Kombinasi Ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* Terhadap Lama Fase Estrus dan Proliferasi Epitel Vagina Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Cisplatin**

Assa'idah, Nailul Maziyyah., Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si., Mujahidin Ahmad, M.Sc

**ABSTRAK**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau terhadap lama fase estrus dan proliferasi epitel vagina tikus yang diinduksi cisplatin. Lama fase estrus dipengaruhi oleh hormon seks, diantaranya adalah estrogen. Efek fitoestrogen terhadap proliferasi epitel vagina dapat diketahui melalui indeks maturasi epitel dan ketebalan epitel vagina. Jenis penelitian ini adalah eksperimental menggunakan RAL dengan 4 kali ulangan. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina sebanyak 28 ekor. Perlakuan terdiri dari kontrol negatif, kontrol positif, tiga perlakuan ekstrak dosis 50 mg/kg bb, 75 mg/kg bb, dan 100 mg/kg bb, jamu dosis 75 mg/kg bb, serta klomifen sitrat dosis 0,9 mg/kg bb. Data hasil penelitian meliputi lama fase estrus dan proliferasi (ketebalan dan maturasi sel) epitel vagina. Data dianalisis menggunakan ANOVA ( $\alpha$  5%) apabila terdapat perbedaan yang signifikan maka di uji lanjut menggunakan BNJ 5%. Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap lama fase estrus, namun berpengaruh terhadap proliferasi epitel vagina yang ditunjukkan dengan peningkatan nilai indeks maturasi dan ketebalan epitel vagina. Nilai indeks maturasi vagina menunjukkan efek fitoestrogen paling tinggi diperoleh kelompok perlakuan kombinasi ekstrak dosis 75mg/kg bb. Begitu juga dengan ketebalan epitel vagina paling tinggi diperoleh kelompok perlakuan kombinasi ekstrak dosis 75mg/kg bb, sehingga dosis ini adalah yang paling optimal untuk digunakan sebagai suplemen fitoestrogen.

Kata kunci: cisplatin, estrus, bawang putih, temu mangga, jeringau, proliferasi epitel vagina, fitoestrogen, tikus betina.

**The Effect Extract Combination of *Allium sativum*, *Curcuma mangga* and *Acorus calamus* on Estrus Phase Length and Vaginal Epithelium Proliferation of White Rat (*Rattus norvegicus*) Induced by Cisplatin**

Assa'idah, Nailul Maziyyah., Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si., Mujahidin Ahmad, M.Sc

**ABSTRACT**

This study aimed to determine the effect extract combination of garlic, temu mangga, and jeringau on the estrus phase length and vaginal epithelium proliferation of rat induced by cisplatin. The duration of the estrus phase is influenced by sex hormones, including estrogen. The effects of phytoestrogens on vaginal epithelial proliferation can be determined through epithelial maturation index and thickness of the vaginal epithelium. This type of research was experimental using RAL with 4 replications. The experimental animals used were 28 female white rats (*Rattus norvegicus*). The treatment consisted of negative controls, positive controls, three extracts of a dose of 50 mg / kg bw, 75 mg / kg bw, and 100 mg / kg bw, a dose of 75 mg / kg bw, and a clomiphene citrate dose of 0.9 mg / kg bb. Data from the study include the duration of the estrus phase and proliferation (thickness and cell maturation) of the vaginal epithelium. Data were analyzed using ANOVA ( $\alpha$  5%) if there were significant differences then in further testing using BNJ 5%. The research results showed that the extract combination of garlic, temu mangga, and jeringau did not have significant affect of the length of the estrus phase, but affected the proliferation of vaginal epithelium as indicated by an increase in the value of the maturation index and thickness of the vaginal epithelium. The value of vaginal maturation index showed the highest effect of phytoestrogens obtained in the combination treatment group extract dose 75mg / kg bw. So as the highest vaginal epithelial thickness was obtained by the combination treatment group extract dose 75mg / kg bw, so this dose is the most optimal for use as a phytoestrogen supplement.

**Keywords:** cisplatin, estrus, garlic, temu mangga, jeringau, vaginal epithelium proliferation, phytoestrogens, female rat.

## ملخص البحث

الأفندة، أليف قره. 2018. تأثير مزيج الاستخراج *Allium sativum* و *Mangga Curcuma* و *Acorus calamus* على طول مرحلة الرغبة والانتشار الظهارة المهبلية لفران البيضاء (*Rattus norvegicus*) الناجم عن سيسبلاتين. البحث الجامعي. قسم علم الأحياء. كلية العلوم والتكنولوجيا. الجامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج. الاشراف: الدكتورة بينة المحترمة، الماجستير، ومجتهدين أحمد، الماجستير

الكلمات الرئيسية: سيسبلاتينج ، الرغبة، الثوم، كركم المانجو، جريغاو، الانتشارالظهارة المهبلية ، فتوستروجنس (غذائي نباتي)، الفران الانثى

كان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد تأثير الجمع بين مستخلص الثوم ، وتقارب المانجو والجريغاو على طول طور الشبق وانتشار ظهارة الفران المهبلية التي يسببها سيسبلاتين. تتأثر التغييرات في طول مرحلة الرغبة هرمونات الجنس ، يعني هرمون الاستروجين. يمكن ان يعرف تأثير فتوستروجنس على المهبل من خلال تحديد مؤشر النضج الظهاري ومستوى سمك الظهارة المهبلية. كانت هذه الدراسة تجريبية باستخدام تصميم دراسة RAL مع 4 التكرارات. وكانت الحيوانات التجريبية المستخدمة 28 الفران (*Rattus norvegicus*) . ويتألف العلاج من ضوابط سلبية ، وضوابط إيجابية ، وثلاثة مستخلصات من جرعة قدرها 50 مغ / كغ من وزن الجسم ، و 75 مغ / كغ من وزن الجسم ، و 100 مغ / كغ من وزن الجسم ، و 75 ملغم / كغم من وزن الجسم ، و جرعة كلوميفين سيترات 0.9 مغ / كغ. تتضمن البيانات البحثية طول مرحلة الرغبة والانتشار (سمك ونضج الخلية) للظهارة المهبلية. تم حلت البيانات باستخدام أنوفا ( $\alpha$ ) 5% (إذا كانت هناك اختلاف إحصائية فاختبرت إضافية باستخدام BNJ 5%. قد دلت النتائج البحث أن إعطاء استخراج الجريغاو والمانجو والثوم لا يؤثر على طول الطور الرغبة، ولكنه يؤثر على الانتشار الظهارة المهبلية الذى يدل في الزيادة لقيمة مؤشر النضج وسمكة الظهارة المهبلية. دل قيم مؤشر النضج البطاني المهبلية أعلى تأثير لفيتويستروغنز وحصلت عليها في مجموعة العلاج لمزيج الاستخراج الجرعة 75 ملغم/كغ. وكذلك حصلت أعلى سماكة مهبلية عن طريق مجموعة العلاج لمزيج الاستخراج الجرعة 75 ملغم/كغ، لذا، هذه الجرعة هي الأمثل لان تستخدم كمكمل غذائي نباتي.

## MOTTO

إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ

"Allah tidak mengubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri" (Q.S. Ar-Ra'd (13): 11).



## KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah Subhanahu wa ta'ala atas segala karunia, ridho yang tiada batas. segala limpahan rahmat taufiq dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul Pengaruh Kombinasi Ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* Terhadap Lama Fase Estrus dan Proliferasi Epitel Vagina Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Cisplatin, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana sains (S.Si).

Sholawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada baginda Rasulullah Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabatnya yang telah berjuang di jalan Allah sehingga Islam sampai pada zaman sekarang.

Penyusun menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari dukungan dan bimbingan berbagai pihak. Untuk itu, iringan doa dan ungkapan terimakasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Abdul Haris, M.Ag selaku rektor Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Romaidi, M.Si., D.Sc selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah., M.Si. sebagai dosen pembimbing biologi. Terimakasih atas kesabaran serta keikhlasan telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan dalam penyusunan skripsi ini.

5. Mujahidin Ahmad, S.Pt., M.Sc selaku Dosen Pembimbing Agama atas bimbingan, dan pengarahan yang diberikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
6. Segenap Dosen, Koordinator Laboratorium Fisiologi Hewan dan Hewan Coba Basyarudin, M.Si, serta staf administrasi Jurusan Biologi yang telah banyak membantu penyusunan skripsi ini.
7. Abi Zainal Abidin Basya, Ibu Lailatul Izzah, Nenek Musyafa'ah, Nenek Mufidah, Mbak Ainur Rohmah, Mas Ahmad Fathurrobbani, Adik M. Mahbubur Rohman, Adik Mazidatul Khoiriyah Al-Basyiroh, serta segenap keluarga yang telah memberikan dukungan dan ketulusan kasih sayang serta do'a yang tak pernah berhenti.
8. Lailiyatuz Zahrah Yulia Azizah, S.S, yang telah menjadi sahabat terbaik dengan selalu memberikan dukungan dan motivasi hingga selesainya pengerjaan skripsi ini.
9. Ahmad Ilmi Firdaus, Silvia Aini, Atik Nayli Fauziyah, Alif Qurrotul Afidah, Fatika, dan Jessica Andriani, yang telah menjadi partner terbaik selama pengerjaan penelitian skripsi.
10. Sahabat tercinta Biologi "Telomer" angkatan 2014 khususnya kelas Biologi D, serta semua teman-teman yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan dan semangat selama menyelesaikan skripsi.
11. Serta semua pihak yang telah membantu penulis secara langsung maupun tidak langsung.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca, utamanya bagi penulis secara pribadi. *Aamiin ya robbal 'alamin.*

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Malang, 6 November 2018

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>viii</b>
<b>ملخص البحث.....</b>	<b>ix</b>
<b>MOTTO .....</b>	<b>x</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	9
1.3 Tujuan Penelitian .....	10
1.4 Hipotesis Penelitian .....	10
1.5 Manfaat Penelitian .....	11
1.6 Batasan Masalah .....	11
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>13</b>
2.1 Integrasi Islam dan Sains .....	13
2.2 Jamu Subur Kandungan .....	18
2.3 Gambaran Umum Bawang Putih ( <i>Allium sativum</i> ) .....	19
2.3.1 Klasifikasi .....	19
2.3.2 Morfologi .....	19
2.3.3 Kandungan Kimia.....	21
2.3.4 Khasiat dan Kegunaan .....	22

2.4	Gambaran Umum Temu Mangga ( <i>Curcuma mangga</i> ).....	23
2.4.1	Klasifikasi.....	23
2.4.2	Morfologi.....	24
2.4.3	Kandungan Kimia.....	25
2.4.4	Khasiat dan Kegunaan.....	25
2.5	Gambaran Umum Jeringau ( <i>Acorus calamus</i> ).....	26
2.5.1	Klasifikasi.....	26
2.5.2	Morfologi.....	27
2.5.3	Kandungan Kimia.....	28
2.5.4	Khasiat dan Kegunaan.....	29
2.6	Ekstraksi.....	30
2.6.1	Metode Ekstraksi dengan Maserasi.....	30
2.6.2	Jenis Pelarut.....	31
2.6.2.1	Etanol.....	32
2.6.2.2	Kloroform.....	32
2.7	Tinjauan Obat Kimia.....	32
2.7.1	Cisplatin.....	33
2.7.1.1	Mekanisme Cisplatin.....	34
2.7.1.2	Efek Samping Cisplatin.....	35
2.7.2	Klomifen Sitrat.....	36
2.7.2.1	Mekanisme Klomifen Sitrat.....	38
2.7.2.2	Efek Samping Klomifen Sitrat.....	39
2.8	Gambaran Umum Hewan Coba.....	40
2.8.1	Klasifikasi Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ).....	40
2.8.2	Deskripsi Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ).....	41
2.8.3	Siklus Estrus Tikus.....	43
2.8.4	Vagina.....	47
2.8.4.1	Mekanisme Kerja Estrogen terhadap Proliferasi Epitel Vagina..	49
2.8.4.2	Indeks Maturasi (IM) Vagina.....	52
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>		<b>54</b>
3.1	Rancangan Penelitian.....	54
3.2	Populasi dan Sampel Penelitian.....	54

3.3	Variabel Penelitian.....	54
3.3.1	Variabel Bebas.....	54
3.3.2	Variabel Terikat.....	55
3.3.3	Variabel Kontrol.....	55
3.4	Waktu dan Tempat Penelitian.....	55
3.5	Alat dan Bahan.....	55
3.5.1	Alat Penelitian.....	55
3.5.2	Bahan Penelitian.....	56
3.6	Kegiatan Penelitian.....	56
3.6.1	Persiapan Hewan Coba.....	56
3.6.2	Pembagian Kelompok Sampel.....	56
3.6.3	Preparasi Sampel Tumbuhan.....	57
3.6.4	Ekstraksi Simplisia dengan Metode Maserasi.....	57
3.6.5	Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0,5%.....	58
3.6.6	Penyerentakan Siklus Birahi.....	58
3.6.7	Pemeriksaan Siklus Estrus Melalui Apusan Vagina.....	59
3.6.8	Penentuan Dosis Cisplatin.....	59
3.6.9	Penentuan Dosis Perlakuan.....	60
3.6.10	Penentuan Dosis Klomifen Sitrat.....	60
3.6.11	Pemberian Perlakuan.....	61
3.6.12	Teknik Pengambilan Data.....	61
3.7	Analisis Data.....	62
	<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>63</b>
4.1	Pengaruh Kombinasi Ekstrak <i>Allium sativum</i> , <i>Curcuma mangga</i> , dan <i>Acorus calamus</i> Terhadap Lama Fase Estrus Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) yang Diinduksi Cisplatin.....	63
4.2	Pengaruh Kombinasi Ekstrak <i>Allium sativum</i> , <i>Curcuma mangga</i> , dan <i>Acorus calamus</i> Terhadap Indeks Maturasi Vagina Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) yang Diinduksi Cisplatin.....	71
4.3	Pengaruh Kombinasi Ekstrak <i>Allium sativum</i> , <i>Curcuma mangga</i> , dan <i>Acorus calamus</i> Terhadap Tebal Epitel Vagina Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) yang Diinduksi Cisplatin.....	79
	<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>93</b>
5.1	Kesimpulan.....	93

5.2 Saran .....	93
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>94</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>105</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Jamu Subur Kandungan .....	18
Gambar 2.2 Tanaman Bawang Putih .....	20
Gambar 2.3 Tanaman Temu Mangga .....	24
Gambar 2.4 Tanaman Jeringau .....	28
Gambar 2.5 Sediaan Cisplatin.....	33
Gambar 2.6 Klomifen Sitrat.....	37
Gambar 2.7 Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ).....	43
Gambar 2.8 Apus Vagina Selama Siklus Estrus .....	45
Gambar 2.9 Histologi Vagina .....	48
Gambar 2.10 Proliferasi Epitel Vagina Pada Siklus Estrus .....	50
Gambar 2.11 Jenis Sel Epitel Vagina.....	53
Gambar 4.1 Diagram Rata-rata Lama Fase Estrus Tikus.....	65
Gambar 4.2 Hasil Pemeriksaan Setiap Fase Pada Siklus Estrus .....	69
Gambar 4.3 Diagram Rata-rata Indeks Maturasi Vagina.....	74
Gambar 4.4 Histologi Vagina Tikus Setelah Perlakuan.....	82
Gambar 4.5 Diagram Rata-rata Tebal Epitel Vagina Tikus.....	84

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Data Fisiologis Tikus Putih .....	42
Tabel 2.2 Indeks Maturasi Sel Epitel Vagina.....	52
Tabel 4.1 Data Hasil Rata-rata Lama Fase Estrus Tikus yang Dipengaruhi Beberapa Perlakuan .....	63
Tabel 4.2 Ringkasan ANOVA Lama Fase Estrus Tikus Setelah Perlakuan .....	64
Tabel 4.3 Hasil Rata-rata Indeks Maturasi Sel Epitel Vagina Setelah Perlakuan..	72
Tabel 4.4 Ringkasan ANOVA Indeks Maturasi Vagina Tikus Setelah Perlakuan	73
Tabel 4.5 Pengaruh Pemberian Beberapa Perlakuan Terhadap Indeks Maturasi Epitel Vagina .....	74
Tabel 4.6 Distribusi Sel Epitel Vagina yang Dipengaruhi Oleh Beberapa Perlakuan .....	77
Tabel 4.7 Data Hasil Rata-rata Tebal Epitel Vagina Tikus yang Dipengaruhi Beberapa Perlakuan .....	80
Tabel 4.8 Ringkasan ANOVA Tebal Epitel Vagina Tikus Setelah Perlakuan .....	80
Tabel 4.9 Pengaruh Pemberian Beberapa Perlakuan Terhadap Tebal Epitel Vagina Tikus .....	81

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur Penelitian.....	105
Lampiran 2. Data Hasil Perlakuan dan Analisa Statistik Lama Fase Estrus.....	106
Lampiran 3. Data dan Analisa Statistik Indeks Maturasi Epitel Vagina.....	108
Lampiran 4. Data dan Analisa Statistik Tebal Epitel Vagina .....	110
Lampiran 5. Penentuan Presentase Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau	112
Lampiran 6. Penentuan dan Perhitungan Dosis .....	113
Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian.....	115
Lampiran 8. Determinasi Tanaman .....	117



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Infertilitas adalah kondisi tidak diperolehnya kehamilan bagi pasangan suami dan istri setelah melakukan hubungan seksual secara teratur selama 2-3 minggu tanpa menggunakan tindakan pencegahan (alat kontrasepsi) (Mansyoer, 2004). Menurut badan kesehatan dunia (WHO), permasalahan infertilitas ditunjukkan bila setelah 12 bulan melakukan hubungan seksual selama 2-3 kali dalam seminggu tanpa menggunakan alat kontrasepsi namun tetap gagal memperoleh kehamilan. Kasus infertilitas secara global diperkirakan berjumlah 50-80 juta pasangan, atau sekitar 8-10% pasangan (Hochschild, 2009).

Badan Pusat Statistik (BPS) pada tahun 2012 mengemukakan bahwa kejadian infertil di Indonesia mengalami peningkatan setiap tahunnya. Prevalensi pasangan dengan gangguan fertilitas di Indonesia tahun 2013 berjumlah 15-25% dari keseluruhan pasangan yang ada (Riskesdas, 2013). Infertilitas dapat disebabkan oleh pihak wanita, pria, maupun keduanya akan tetapi dari jumlah pasangan infertil yang ada, sebagian besar penyebabnya berasal dari faktor wanita (Indarwati, 2017). Hasil penelitian oleh Oktarina (2014) menyebutkan bahwa faktor wanita menempati urutan pertama penyebab infertilitas yaitu sebesar 65%, pria 20%, lain-lain dan tidak diketahui 15%.

Infertilitas dari pihak wanita dapat disebabkan karena beberapa faktor, diantaranya pengaruh usia, tingkat stres, masalah kesehatan yang berkaitan dengan organ reproduksi, ketidakseimbangan hormon, serta kelainan anatomis. Selain itu menurut Gaware (2009), radiasi dari media silicon dan ponsel, peningkatan pemanasan global, UV dan sinar kosmik juga menyebabkan penurunan infertilitas pada wanita. Polusi udara, alkohol, rokok, dan obat-obatan tertentu seperti anestesi, pestisida, sinar X, dan kemoterapi juga dapat menyebabkan infertilitas karena memicu terjadinya toksisitas dan radikal bebas.

Wanita yang mengalami masalah infertilitas biasa diawali dengan siklus menstruasi yang tidak teratur (amenore atau oligomenore). Selain itu, dasar yang digunakan untuk mendiagnosis terjadinya infertilitas adalah melalui riwayat menstruasi, sehingga tidak diperlukan pemeriksaan lain bila hal tersebut menjadi keluhan utama bagi wanita dengan masalah infertilitas (Speroff, 2005).

Menstruasi disebabkan karena tidak terjadinya pembuahan sehingga meluruhkan endometrium bagian (pars) fungsional (Ganong, 1997). Siklus menstruasi terjadi pada hewan primata dan manusia. Sedangkan pada mamalia non primata disebut dengan siklus estrus, seperti pada hewan golongan rodentia (mencit atau tikus). Perbedaan yang terdapat pada siklus estrus dan siklus menstruasi adalah pada siklus estrus tidak terjadi pendarahan serta pada masa siklus estrus terjadi perubahan perilaku pada setiap tahapannya. Dalam hal ini, faktor hormonal memegang peranan penting terhadap siklus menstruasi dan siklus estrus, salah satunya adalah kadar hormon estrogen.

Ketersediaan hormon estrogen berpengaruh terhadap peningkatan mitosis dan proliferasi sel-sel epitel vagina. Indeks Maturasi (IM) adalah teknik pengukuran secara kualitatif terhadap respon estrogen dengan mengukur sel-sel epitel vagina untuk mengetahui peningkatan proliferasi sel. Sel yang diukur adalah sel parabasal (PB), sel intermediet (I), dan sel superfisial (S) dalam rasio PB:I:S (Amran, 2010).

Kuatnya pengaruh estrogen ditunjukkan dengan dominasi sel superfisial, sedangkan lemahnya efek estrogen ditunjukkan dengan dominasi sel parabasal (Bachman, 1992). Hal ini diperjelas pada jurnal oleh Amran (2010) yang menyatakan bahwa defisiensi estrogen akan menyebabkan terhentinya pertumbuhan sebagian sel epitel vagina. Yang pertama menurun adalah sel superfisial, disusul sel intermediet sehingga akhirnya permukaan epitel vagina hanya terdiri atas sel parabasal atau basal saja.

Proliferasi epitel vagina juga dapat diketahui melalui pengamatan histologi epitel vagina. Estrogen berperan dalam aktivitas mitosis sel. Buchanan (1998) menyatakan bahwa mitosis sel epitel menyebabkan proliferasi sel epitel dan mempengaruhi ketebalan epitel. Penyebab lain yang dapat mempengaruhi ketebalan epitel vagina adalah melalui diferensiasi sel-sel epitel vagina. Diferensiasi dapat berikatan secara tidak langsung dengan RE- $\alpha$  pada sel stroma, juga dapat berikatan secara langsung dengan RE- $\alpha$  pada sel epitel. Diferensiasi sel dapat dilihat dari perubahan lapisan epitel vagina, seperti pada sel-sel parabasal berubah menjadi sel superfisial sehingga menjadikan peningkatan ketebalan pada epitel vagina.

Tingginya kadar hormon estrogen pada hewan golongan rodentia akan menyebabkan estrus, sedangkan penurunan status hormonal pada golongan rodentia akan mempengaruhi siklus estrus. Normalnya, siklus estrus pada golongan rodentia berlangsung sekitar 4-5 hari. Adapun fase-fase dalam siklus estrus adalah proestrus, estrus, metestrus, dan diestrus (Junqueira dan Carneiro, 1982; Sari dan Yuniarti, 2004).

Fase estrus adalah fase dimana tikus betina dapat atau mau didekati pejantan karena pengaruh hormon estrogen yang meningkat dan suplai darah ke vagina bertambah sehingga epitel vagina mengalami kornifikasi dengan cepat (Tolihere, 1985). Lama fase estrus mengindikasikan adanya peningkatan pertumbuhan dan pematangan folikel ovarium karena secara normal aktivitas estrus tidak akan terjadi sebelum folikel yang bertumbuh dan matang terlihat di dalam ovaria (Salisbury, 1985). Perpanjangan fase estrus pada tikus mempunyai implikasi yang penting pada reproduksi karena berpotensi dalam hal fertilitas dengan waktu kawin yang panjang (Tou *et al.*, 2003).

Gangguan hormonal dapat disebabkan berkurangnya jumlah hormon yang disekresikan atau terhambatnya sekresi hormon sehingga terjadi ketidakseimbangan hormon di dalam tubuh yang akan mengganggu siklus reproduksi. Gangguan reproduksi karena ketidakseimbangan hormon dapat terjadi pada setiap fase birahi. Beberapa gejalanya meliputi gejala klinis anestrus, nymphomani (birahi berulang), birahi tenang (*silet estrus*), dan birahi pendek (Hariadi, 2011).

Gangguan hormon dapat mengakibatkan pertumbuhan dan perkembangan folikel menjadi terganggu. Pertumbuhan dan perkembangan folikel sangat menentukan status reproduksi pada hewan sehingga mengakibatkan folikel dapat tidak matang dan tidak terjadi ovulasi. Tidak adanya sel telur yang diovulasikan akan menyebabkan hewan tersebut infertil. Penentuan infertilitas dapat diketahui pada *swab* vagina yang menunjukkan fase diestrus (Ningtyas, 2017).

Cisplatin merupakan salah satu obat yang biasa digunakan sebagai terapi kanker. Penggunaan cisplatin secara klinis menunjukkan bahwa banyak pasien dengan berbagai jenis kanker telah berhasil diobati, termasuk: kanker sarkoma, kanker jaringan lunak, tulang, otot, dan pembuluh darah. Namun, dalam hal ini cisplatin memiliki mekanisme kerja secara sistemik, sehingga bukan hanya sel kanker saja yang dikenai, tetapi sel-sel sehat di seluruh tubuh juga terkena efek dari cisplatin (Florea, 2011). Penelitian oleh Altuner (2013), menyatakan bahwa paparan stres oksidatif oleh efek samping cisplatin menyebabkan terjadinya toksisitas pada ovarium dan menimbulkan gangguan fertilitas.

Pengobatan infertilitas dapat dilakukan dengan beragam cara, diantaranya adalah terapi obat, operasi, teknologi reproduksi bantuan (*Assisted Reproduction Technology*) serta *In Vitro Fertilization* (IVF). Namun pengobatan tersebut memiliki kekurangan baik dari segi biaya yang tinggi serta tidak terjamin akan terjadinya keberhasilan kehamilan maupun kelahiran bayi (Delosantos, 2012). Kini masyarakat di negara-negara maju yang telah menggunakan pengobatan secara modern cenderung kembali menggunakan obat-obatan tradisional dan alami yang berasal dari tanaman (herbal) untuk kesehatannya (Dewoto, 2007). WHO juga

melaporkan bahwa 80% masyarakat dunia saat ini melakukan pemeliharaan kesehatannya menggunakan obat herbal (Wulandari, 2001).

Indonesia adalah salah satu negara yang memiliki keanekaragaman hayati terbesar di dunia, yaitu berkisar 37.000 spesies. Sebanyak 26% atau setara 940 jenis tumbuhan telah terdaftar sebagai penyedia bahan ramuan untuk keperluan pengobatan secara tradisional. Namun sebagian besar masih tumbuh dengan liar, yaitu sekitar 74% dan hanya sedikit yang telah dibudidayakan secara intensif, (Bermawie *et al.*, 2005). Besarnya potensi tanaman berkhasiat obat di Indonesia menjadikan peluang untuk dapat mengeksplorasi beragam manfaatnya, termasuk diantaranya adalah untuk mengatasi masalah infertilitas.

Tumbuhan dan manusia memiliki keterkaitan yang kuat dalam kehidupan dan menyimpan beragam manfaat. Tumbuhan diciptakan oleh Allah agar dapat dipergunakan oleh manusia dengan sebaik-baiknya sebagai khalifah bumi. Menurut ilmu pengetahuan modern yang mengacu pada Al-Qur'an, disebutkan bahwa sejumlah tumbuhan berkhasiat untuk mencegah berbagai penyakit. Tidak terkecuali dengan tumbuhan liar yang juga berpotensi sebagai obat atau dalam bidang farmakologi (Mahran dan Mubasyir, 2006). Potensi tumbuh-tumbuhan tersebut dapat diolah menjadi beragam jenis produk sesuai dengan kegunaannya, salah satunya adalah untuk diolah menjadi obat tradisional (jamu).

Tumbuhan yang sering digunakan dalam bidang obat tradisional (jamu) untuk mengatasi masalah infertilitas pada wanita adalah rimpang jeringau (*Acorus calamus*), rimpang temu manga (*Curcuma mangga*), dan umbi bawang putih (*Allium sativum*). Melalui aktivitas antioksidan, kandungan fitokimia, serta

aktivitas antimikroba dari tumbuhan tersebut dinilai sebagai faktor penting dalam meningkatkan fertilitas wanita dan telah lama dipercaya oleh masyarakat untuk pengobatan tradisional. Ramuan kombinasi rimpang *Acorus calamus*, rimpang *Curcuma mangga*, dan umbi *Allium sativum* ini dibuat dengan mengacu pada komponen jamu subur kandungan “jokotole” produksi Madura.

Jeringau (*Acorus calamus*) mengandung banyak senyawa fitokimia, salah satunya adalah minyak esensial. Minyak esensial secara tradisional sering digunakan sebagai perasa makanan dan minuman, kosmetik, aromaterapi, pengawet minuman dan makanan, bahan pewangi, antiseptik, antiinflamasi, antibakteri, antioksidan, antijamur dan obat untuk berbagai jenis penyakit pada hewan serta manusia (Hartati, 2012). Ekstrak rimpang jeringau memiliki senyawa metabolit sekunder yang berfungsi sebagai antibakteri. Selain itu juga terdapat flavonoid yang berfungsi untuk mengikat protein, sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan permeabilitas dinding sel dan dapat mengganggu proses metabolisme sel bakteri. (Ganiswara, 1995).

Temu manga (*Curcuma mangga*) memiliki senyawa antioksidan yang tinggi, diantaranya adalah flavanon dan kalkon yang berfungsi untuk menekan radikal bebas (Pujimulyani, 2004). Selain itu juga berpotensi sebagai antialergi (Tewtrakul, 2007) dan menghambat terjadinya peroksida selama oksidasi lipid (Tedjo, 2005). Kandungan bahan aktif lain dalam temu mangga yaitu triterpenoid dan saponin yang dalam kajian fertilitas berperan untuk melindungi sel-sel granulosa sebagai reseptor FSH-LH (Suheimi, 2007).

Bawang putih (*Allium sativum*) memiliki banyak senyawa metabolit sekunder, diantaranya berfungsi antimikroba. Senyawa kimia yang berfungsi sebagai antimikroba yaitu yaitu fenol, steroid, dan allicin (Gebreyohannes, 2013). Manfaat lain yang terkandung dalam bawang putih adalah adanya kandungan minyak atsiri, tannin, flavonoid (Imai, 1994), serta saponin dan alkaloid (Haryati, 2014) yang juga berfungsi sebagai antibakteri.

Metode sederhana yang sering digunakan dalam penemuan obat herbal adalah metode ekstraksi. Penggunaan metode ekstraksi disesuaikan dengan sifat senyawa dan bahan yang akan digunakan (Mukhriani, 2014). Pemilihan pelarut saat ekstraksi didasarkan pada sifat kepolaran zat dalam pelarut saat ekstraksi, seperti halnya senyawa polar hanya larut dalam senyawa polar dan senyawa non-polar hanya akan larut pada pelarut non-polar (Gritter, 1991).

Pelarut dengan sifat polar seperti etanol mampu mengekstrak komponen fenolik, senyawa alkaloid kuartener, karatenoid, asam amino, glikosida, tannin, dan gula (Harbone, 1987). Etanol digunakan dalam penelitian ini karena bersifat polar, mudah didapatkan, dan universal. Selain itu senyawa yang terkandung dalam bahan kombinasi jamu (bawang putih, temu mangga, dan jeringau) bersifat polar sehingga jenis pelarut yang digunakan juga bersifat polar. Dengan penggunaan kombinasi bawang putih, temu mangga, dan jeringau ini diharapkan hasil yang diperoleh akan lebih efektif dan tepat sasaran, yang ditunjukkan dengan perubahan lama fase estrus serta proliferasi vagina yang meliputi indeks maturasi sel dan ketebalan epitel vagina.

Penjelasan mengenai kondisi permasalahan di atas terdapat nilai yang bertujuan untuk memikirkan dan mengkaji berbagai ciptaan Allah. Seperti dalam Al-Qur'an surat Ali-Imron ayat 190-191 mengenai perintah untuk selalu memikirkan ciptaan Allah di segala kondisi, bahwa tiada satu pun ciptaan Allah di langit dan di bumi ini yang sia-sia. Surat Yunus ayat 6 dan surat An-Nahl ayat 12-13 juga menjelaskan hal yang sama, bahwa pada penciptaan langit, bumi, dan seisinya terdapat tanda kekuasaan Allah yang akan nampak bagi orang-orang yang memahami dan mengambil pelajaran. Hadits yang diriwayatkan oleh Abu Nu'aim dari Ibnu Abbas bahwa Rasulullah SAW pernah bersabda:

تَفَكَّرُوا فِي خَلْقِ اللَّهِ وَلَا تَفَكَّرُوا فِي ذَاتِ اللَّهِ، فَإِنَّكُمْ لَا تَقْدِرُونَ قُدْرَتَهُ

Artinya: “Berpikirlah terhadap apa-apa yang telah diciptakan oleh Allah dan jangan berfikir tentang dzat Allah. Sesungguhnya kamu tak akan mampu mengukur kekuasaannya” (Hasan, riwayat Abu Nu'aim dari Ibnu Abbas).

Penelitian yang mengungkap tema kombinasi ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* ini diharapkan dapat mengatasi permasalahan pada tikus yang diinduksi cisplatin melalui pengamatan lama fase estrus dan proliferasi epitel vagina yang ditunjukkan dengan indeks maturasi dan ketebalan epitel vagina.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian kombinasi ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* berpengaruh terhadap lama fase estrus tikus yang diinduksi cisplatin?

2. Apakah pemberian kombinasi ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* berpengaruh terhadap indeks maturasi epitel vagina tikus yang diinduksi cisplatin?
3. Apakah pemberian kombinasi ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* berpengaruh terhadap tebal epitel vagina tikus yang diinduksi cisplatin?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak dari *Acorus calamus*, *Curcuma mangga*, dan *Allium sativum* terhadap lama fase estrus tikus yang diinduksi cisplatin
2. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak dari *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* terhadap indeks maturasi epitel vagina tikus yang diinduksi cisplatin.
3. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak dari *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* terhadap tebal epitel vagina tikus yang diinduksi cisplatin.

### 1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Terdapat pengaruh pemberian kombinasi ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* terhadap lama fase estrus tikus yang diinduksi cisplatin.

2. Terdapat pengaruh pemberian kombinasi ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* terhadap indeks maturasi epitel vagina tikus yang diinduksi cisplatin.
3. Terdapat pengaruh pemberian kombinasi ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* terhadap tebal epitel vagina tikus yang diinduksi cisplatin.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagi peneliti adalah dapat mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak dari *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* terhadap Lama fase estrus tikus yang diinduksi cisplatin.
2. Bagi pembaca adalah memberikan informasi dan menambah khazanah pengetahuan mengenai obat herbal yang berpotensi untuk penyembuhan masalah infertilitas, yaitu tumbuhan *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus*.

### 1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Sampel tumbuhan yang digunakan adalah bubuk simplisia umbi bawang putih (*Allium sativum*) sebanyak 36%, rimpang temu mangga (*Curcuma mangga*) sebanyak 36%, dan rimpang jeringau (*Acorus calamus*) sebanyak 29%, yang diperoleh dari balai Matera Medika Batu.
2. Komposisi bahan mengacu pada ramuan jamu subur kandungan.
3. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi.

4. Pelarut yang digunakan berjenis polar, yaitu etanol 70%.
5. Hewan coba yang digunakan adalah tikus betina fertil galur *Wistar* dengan berat berkisar 100-150 g dan berumur  $\pm$  2-3 bulan.
6. Hewan coba dibuat infertil dengan induksi obat cisplatin sintetis secara intraperitoneal sebanyak 5 ml.
7. Hormon yang digunakan untuk penyerentakan siklus estrus adalah hormon HCG dan PMSG yang diberikan setelah aklimatisasi.
8. Parameter yang diamati adalah lama fase estrus serta proliferasi epitel vagina tikus yang meliputi indeks maturasi sel epitel vagina serta pengukuran ketebalan histologi epitel vagina.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Integrasi Islam dan Sains

Tumbuhan dan manusia memiliki kaitan yang erat dalam kehidupan. Allah SWT menciptakan tumbuhan dengan beragam manfaat di dalamnya yang dapat dipergunakan oleh manusia. Manusia sebagai khalifah di bumi diperintahkan agar menjaga segala ciptaan-Nya dan mengambil manfaat darinya, tidak terkecuali pada tumbuhan (Mahran dan Mubasyir, 2006).

Tumbuhan memiliki modifikasi yang berbeda-beda sesuai dengan kondisi lingkungannya. Hal tersebut menunjukkan besarnya kekuasaan Allah akan seluruh ciptaan-Nya. Setiap tumbuhan memiliki struktur dan morfologi yang berbeda antara satu dengan lainnya. Perbedaan ciri tersebut menjadikan khasiat atau kegunaan dari suatu tumbuhan berbeda pula. Seperti pada tanaman yang biasa digunakan sebagai sumber makanan pokok yaitu padi dan jagung dengan tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat seperti tanaman bawang putih (*Allium sativum*), temu mangga (*Curcuma mangga*), dan jeringau (*Acorus calamus*) dalam komponen pembuatan jamu subur kandungan Madura. Penjelasan di atas didukung dengan firman Allah dalam surat Asy-Syu'ara ayat 7-9 yang berbunyi :

أَوْ لَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً وَمَا كَانَ أَكْثَرُهُمْ مُؤْمِنِينَ ﴿٨﴾ وَإِنَّ رَبَّكَ هُوَ الْعَزِيزُ الرَّحِيمُ ﴿٩﴾

Artinya: “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu **pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik**. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu **tanda kekuasaan Allah**. Dan kebanyakan mereka tidak beriman. Dan sesungguhnya Tuhanmu benar-benar Dialah Yang Maha Perkasa lagi Maha Penyayang” (Q.S Asy-Syu’ara: 7-9).

Al-Mahalli dan As-Suyuthi dalam Tafsir Jalalain (2000): “(Dan apakah mereka tidak memperhatikan) maksudnya tidak memikirkan tentang (bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu) alangkah banyaknya (dari bermacam-macam tumbuh-tumbuhan yang baik) jenisnya?. (Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda) yang menunjukkan akan kesempurnaan kekuasaan Allah swt. (Dan kebanyakan mereka tidak beriman), menurut ilmu Allah. (Dan sesungguhnya Rabbmu benar-benar Dia-lah Yang Maha Perkasa) memiliki keperkasaan untuk membalas orang-orang kafir (lagi Maha Penyayang) terhadap orang-orang yang beriman”.

Kata *zauj* bermakna pasangan. Dalam ayat ini pasangan yang dimaksudkan adalah pasangan tumbuh-tumbuhan yang biasa muncul pada celah-celah tanah yang terhampar di bumi. Hal ini mengartikan bahwa tumbuh-tumbuhan juga hidup berpasang-pasangan untuk kelangsungan perkembangannya. Kata *karim* digunakan untuk mengisyaratkan segala hal yang berarti baik bagi objek yang disifatinya (Shihab, 2002). Kata *zauj karim* megartikan tumbuh-tumbuhan yang baik (Al-Qarni, 2008).

Tumbuhan yang baik dapat diartikan sebagai tumbuhan yang bermanfaat dan dapat digunakan oleh setiap makhluk hidup, termasuk dalam hal pengobatan. Tumbuhan yang memiliki khasiat obat termasuk dalam anugerah dan kekuasaan yang telah Allah berikan bagi seluruh ciptaan-Nya. Karunia Allah tersebut harus selalu dipelajari dan dilestarikan agar dapat terus mengembangkan potensi di dalamnya (Savitri, 2008). Allah telah menciptakan dan menundukkan segala yang ada di bumi agar dapat dimanfaatkan demi kepentingan dan kemaslahatan umat manusia sebagai khalifah fil ardh. Seperti halnya tanaman temu mangga (*Curcuma*

*mangga*), jeringau (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) yang juga bermanfaat sebagai pengobatan fertilitas mengacu pada jamu subur kandungan produksi Madura. Sebagaimana dalam firman Allah surat Luqman ayat 20 berikut:

أَلَمْ تَرَوْا أَنَّ اللَّهَ سَخَّرَ لَكُمْ مَا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ وَأَسْبَغَ عَلَيْكُمْ نِعَمَهُ ظَاهِرَةً  
وَبَاطِنَةً ۗ وَمِنَ النَّاسِ مَن يُجَادِلُ فِي اللَّهِ بِغَيْرِ عِلْمٍ وَلَا هُدًى وَلَا كِتَابٍ مُّنِيرٍ ﴿٢٠﴾

Artinya: “**Tidakkah kamu perhatikan sesungguhnya Allah telah menundukkan untuk (kepentingan)mu apa yang di langit dan apa yang di bumi dan menyempurnakan untukmu nikmat-Nya lahir dan batin. Dan di antara manusia ada yang membantah tentang (keesaan) Allah tanpa ilmu pengetahuan atau petunjuk dan tanpa Kitab yang memberi penerangan**” (Q.S Luqman: 20).

Fum, (*Allium sativum*) alias bawang putih termasuk dalam kelompok bawang-bawangan suku Alliaceae; berkerabat dekat dengan bawang bombay dan bawang merah. Kata *fum* disebutkan hanya satu kali dalam Al-Qur’an, bersamaan dengan basal, yakni dalam surat Al-Baqarah ayat 61. Bawang putih banyak disebutkan dalam buku kuno, termasuk Injil, yang membicarakan kegunaannya dalam ranah pengobatan (Lajnah Pentashihan Mushaf Al-Quran: 2010). Hal ini pula yang mendasari hingga kini penggunaan bawang putih masih dipercaya memiliki khasiat obat.

Tanaman temu mangga (*Curcuma mangga*), jeringau (*Acorus calamus*) dan bawang putih (*Allium sativum*) telah digunakan dan dipercaya oleh masyarakat khususnya Madura dalam mengatasi masalah fertilitas. Kondisi fertilitas yang baik dapat membantu pasangan suami istri memperoleh keturunan. Islam menganjurkan ummatnya untuk memiliki banyak keturunan. Diantara hadits yang menganjurkan untuk memiliki banyak keturunan adalah seperti di bawah ini:

تَزَوَّجُوا الْوُدُودَ فَإِنِّي مُكَاشِرٌ بِكُمْ الْأُمَّمَ

Artinya: “Nikahilah perempuan yang pecinta (yakni yang mencintai suaminya) dan yang dapat **mempunyai anak banyak**, karena sesungguhnya aku akan berbangga dengan sebab (**banyaknya**) kamu di hadapan umat-umat (yang terdahulu)” (Shahih Riwayat Abu Dawud, Nasa’i, Ibnu Hibban dan Hakim dari jalan Ma’qil bin Yasar).

تَزَوَّجُوا الْوُدُودَ فَإِنِّي مُكَاشِرٌ بِكُمْ الْأَنْبِيَاءَ يَوْمَ الْقِيَامَةِ

Artinya: “Nikahilah perempuan yang penyayang dan dapat **mempunyai anak banyak** karena sesungguhnya aku akan berbangga dengan sebab (**banyaknya**) kamu dihadapan para Nabi nanti pada hari kiamat” (Shahih Riwayat Ahmad, Ibnu Hibban dan Sa’id bin Manshur dari jalan Anas bin Malik).

Hadits di atas menjelaskan bahwa Rasulullah SAW menganjurkan agar ummatnya dapat memiliki banyak keturunan (anak). Maksud dan tujuan dari anjuran tersebut adalah mengikuti syariat Rabbul ‘Alamin, agar semakin banyak kedudukan ummat Rasulullah di hadapan ummat terdahulu dan kelak di hari akhir. Selain itu dalam surat Nuh ayat 12 juga terdapat perintah Allah untuk memiliki banyak anak. Adanya keturunan dapat didukung dengan salah satu faktor, yaitu kondisi fertilitas yang baik.

Penelitian dalam skala laboratorium, terlebih menggunakan metode secara *in vivo* pasti membutuhkan hewan sebagai objek penelitian. Pemilihan hewan percobaan dapat disesuaikan dengan kebutuhan penelitian, baik dari segi jenis maupun ukurannya. Karakteristik hewan yang berbeda-beda telah dijelaskan dalam Al-Qur’an surat An-Nur ayat 45 dan surat Fatir ayat 28 bahwa sebagian hewan ada yang berjalan dengan perutnya, kedua kaki, serta keempat kaki yang dapat dibedakan menurut warna dan jenisnya.

Penggunaan hewan penelitian juga telah dijelaskan dalam Al-Qur’an surat Ghafir ayat 80, dengan penggalan ayat yang artinya: “supaya kamu mencapai **suatu**

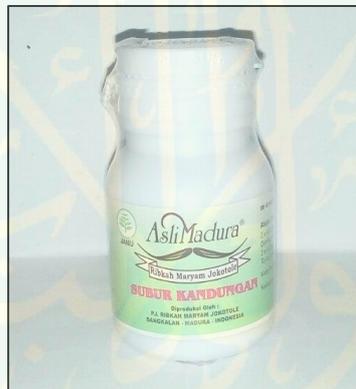
*keperluan yang tersimpan dalam hati dengan mengendarai binatang-binatang itu*". Penelitian dilakukan untuk menjawab hipotesis dari suatu permasalahan yang ada. Penggunaan hewan dalam penelitian akan membantu menjawab permasalahan yang berhubungan dengan suatu topik terkait. Selain itu, perintah untuk melakukan penelitian juga telah dijelaskan dalam Al-Qur'an surat Ali-Imran ayat 191 dan Al-Baqarah ayat 164 bahwa dalam penciptaan langit dan bumi terdapat tanda-tanda keesaan dan kebesaran Allah bagi setiap manusia yang memikirkannya.

Mekanisme sistem dari penciptaan Allah SWT telah berjalan dengan sangat sempurna. Mengutip dalam Al-Qur'an surat Al-Furqan ayat 2 yang artinya sebagai berikut: "*.... dan Dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya*". Penetapan segala sesuatu menurut ukuran dan dengan sangat rapi dapat dirasakan pada siklus reproduksi yang ada dalam tubuh manusia maupun hewan. Sebagaimana siklus estrus pada tikus, terjadi karena mekanisme kerja hormonal yang seimbang (mengacu makna ukuran) dan dalam kurun waktu yang teratur (mengacu makna serapi-rapinya).

Berdasarkan ayat dan hadits yang telah disebutkan di atas, dapat disimpulkan bahwa Allah telah memberikan karunia yang sangat banyak jika setiap manusia mau memikirkannya. Segala ciptaan Allah, baik yang ada di langit dan di bumi tidaklah sia-sia serta memiliki maksud yang telah dijelaskan dalam Al-Qur'an. Manusia diperintahkan untuk selalu mengkaji dan berfikir agar dapat mengetahui ke-esa-an Allah melalui ciptaan-Nya. Tumbuhan dan hewan dapat memberikan banyak manfaat bagi kehidupan manusia, baik dalam penggunaan bahan pangan, sandang, papan, obat-obatan, serta kebutuhan berkendaraan.

## 2.2 Jamu Subur Kandungan

Jamu menjadi salah satu ciri khas budaya dan kekayaan alam yang ada di Indonesia. Konsumsi jamu oleh masyarakat Indonesia sebagai pengobatan maupun untuk menjaga kesehatan mencapai angka prosentase 49,53%. Jamu secara sosial budaya telah diterima oleh masyarakat Indonesia dan digunakan dalam pengobatan alternatif namun belum diterima oleh kalangan profesi medis (Kementerian Kesehatan, 2010). Salah satu daerah penghasil jamu yang terkenal di wilayah Jawa adalah Madura.



**Gambar 2.1** Jamu Subur Kandungan

Madura menjadi satu diantara etnis Indonesia yang memiliki kekayaan pengetahuan dalam bidang pengobatan tradisional (jamu) khususnya yang berkaitan dengan keharmonisan suami istri (Handayani dan Sukirno, 2000). Contoh produk jamu asli Madura adalah “Jamu Subur Kandungan”. Jamu ini tersusun atas tiga bahan utama dari tanaman berupa bawang putih, temu mangga, dan jeringau yang diyakini berkhasiat sebagai obat dalam menaggulangi masalah fertilitas.

## 2.3 Gambaran Umum Bawang Putih (*Allium sativum*)

### 2.3.1 Klasifikasi

Klasifikasi bawang putih (*Allium sativum*) adalah sebagai berikut (Steenis, 2008):

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Monocotyledonae

Bangsa : Liliales

Suku : Liliaceae

Marga : *Allium*

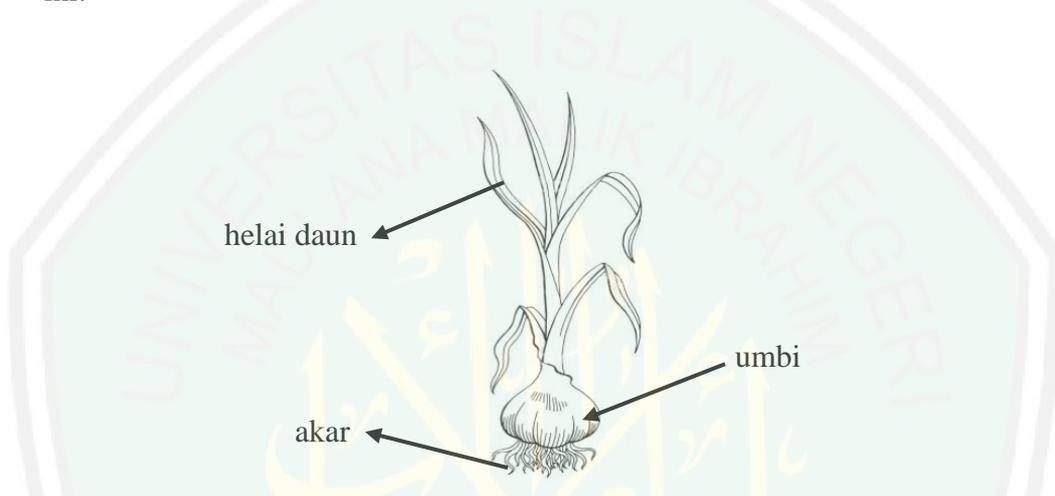
Jenis : *Allium sativum* Linn.

Bawang putih atau *Allium sativum* berasal dari bahasa Celtic “All” yang berarti berbau tidak sedap, dan “sativum” yang berarti tumbuh. Dalam Bahasa Inggris, bawang putih dikenal dengan sebutan *garlic* yang merupakan asal dari kata “gar” yang berarti tombak atau ujung tombak, dan “lic” yang berarti umbi atau bakung (Atmadja, 2002). Di Indonesia, sebutan bawang putih dapat berbeda-beda yang disesuaikan dengan masing-masing daerah, seperti dason putih (Minangkabau), bhabang poote (Madura), bawang (Jawa Tengah), bawang bodas (Sunda), kasuna (Bali), lasuna mawura (Minahasa), bawa fiufer (Irian Jaya), dan bawa badudo (Ternate) (Santoso, 2000).

### 2.3.2 Morfologi

Tanaman bawang putih dapat tumbuh dengan baik pada ketinggian 200-250 mdpl di atas permukaan laut, dan tergolong tanaman semusim. Bawang putih

tersusun atas sejumlah siung (anak bawang) yang masing-masing terbungkus kulit tipis berwarna putih. Memiliki batang semu yang terbentuk dari pelepah daun, dengan helaian daun pipih dan memanjang, sistem perakarannya serabut. (Suriana, 2011; Arisandi, 2008). Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



**Gambar 2.2** Tanaman Bawang Putih

(Sumber: Akifeva, 2005)

Batang asli bawang putih berada di dalam tanah yang bagian pangkalnya ditumbuhi akar serabut sebagai alat penghisap makanan, sedangkan batang yang terlihat pada bagian atas permukaan tanah adalah batang semu yang tersusun atas pelepah-pelepah daun. Umbi bawang putih tersusun atas 8-20 anak bawang (siung). Satu siungnya terbungkus dengan kulit tipis berwarna putih dan membentuk satu kesatuan yang rapat dan kuat. Bawang putih baik ditanaman pada media bertekstur lempung berdebu atau lempung berpasir dengan pH netral dan tidak boleh digenangi air (Santoso, 2000; Zhang, 1999).

### 2.3.3 Kandungan Kimia

Kandungan kimia yang terdapat dalam bawang putih diantaranya adalah seperti flavonoid, protein, karbohidrat, triterpenoid, saponin, sterol, alkaloid, serta senyawa antimikroba. Senyawa lain yang terkandung dalam bawang putih adalah kalsium, *saltivine* (dapat merangsang susunan sel saraf sel mempercepat pertumbuhan sel dan jaringan), alil (mengaktifkan pembentukan sel-sel baru dan memerangi penyakit degeneratif), *diallylsulfide-alipropil-sulfida* (anti cacing), vitamin (A, B1, dan C), belerang, lemak, besi, dan fosfor (Safithri, 2004).

Berdasarkan penelitian oleh Wibowo (2007), dalam 100 g umbi bawang putih memiliki kandungan kimia berupa 60,9-67% air, 60-120 mg organ sulfur, 26-42 mg *saltivine*, 95-122 kalori, 4,5-7 g protein, 0,2-0,3 g lemak, 23,1-24,6 g karbohidrat, 15-109 mg fosfor, 1,4-1,5 mg zat besi, scordinin, vitamin A, B dan C, kalium 346-377 mg, dan selenium.

Bawang putih memiliki kandungan kimia yang berfungsi sebagai antioksidan, yaitu scordinin (Yuwono, 1991), selenium, dan vitamin C (mikromineral yang berfungsi sebagai antioksidan) (Solihin, 2009). Selain itu bawang putih juga mengandung allicin (Barnes, 2007), minyak atsiri, alkaloid, saponin, tannin (Haryati, 2014), serta dialil sulfide (Chen, 2009) yang berkhasiat sebagai antimikroba. Flavonoid yang terkandung dalam bawang putih juga diyakini berkhasiat sebagai antibakteri yang bekerja dengan cara mendenaturasi protein yang dimiliki bakteri (Benkeblia, 2004).

Umbi bawang putih mengandung protein, lemak, hidrat arang, mineral, kalsium, fosfor, besi, vitamin B1, vitamin C. Selain itu bawang putih juga

mengandung zat aktif *awcin*, *awn*, enzim *alinase*, *germanium*, *sativine*, *sinistrine*, selenium, *scordinin*, *nicotinic acid* (IPTEKnet, 2005), dan kandungan fitoestrogen antara lain formononetin, daidzein, genistein, glycitein, matairesinol, lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol, coumestrol (Lilian *et al.*, 2006).

#### 2.3.4 Khasiat dan Kegunaan

Pemanfaatan bawang putih di masyarakat umumnya digunakan sebagai bumbu dapur karena memberikan aroma dan rasa yang sedap di setiap masakan (Tim Redaksi, 2007). Namun di bidang kesehatan, bawang putih juga memiliki banyak khasiat, diantaranya adalah hipertensi, asma, sakit kepala, ambeien, sengatan serangga, sulit tidur, diare, dan luka-luka (Untari, 2010). Penggunaan bawang putih sebagai obat diduga karena kombinasi senyawa scordinin dan alisin. Alisin. Scordinin memiliki kemampuan meningkatkan daya tahan tubuh sedangkan alisin berfungsi sebagai antibiotik (Syamsiah, 2005).

Bawang putih dalam bidang farmakologis digunakan sebagai antibakteri, antihipertensi, dan antitrombotik (Majewski, 2014). Hal ini sejalan dengan jurnal oleh Hernawan (2003) yang menyatakan bahwa bawang putih memiliki khasiat yang berkaitan dengan farmakologi, diantaranya sebagai antioksidan, anti-hipertensi, anti- diabetes, anti-kolesterol, anti-agregasi sel platelet, anti-atherosklerosis, pemacu fibrinolisis, anti-virus, dan anti-kanker, dan anti-mikrobia.

Khasiat bawang putih juga telah dipaparkan dalam jurnal penelitian oleh Untari (2010) bahwa bawang putih dapat meningkatkan kondisi pencernaan dengan memperbaiki nafsu makan serta sekresi dari motilitas perut dan usus. Bawang putih juga memberikan efek terhadap sistem kardiovaskuler dengan mengurangi tekanan

darah sistolik sebanyak 0,5 hingga 2,7 kPa, serta mengandung selenium yang berperan sebagai antioksidan di dalam tubuh manusia. Selenium merupakan kofaktor dari glutathione peroxidase, yakni salah satu enzim antioksidan.

## 2.4 Gambaran Umum Temu Mangga (*Curcuma mangga*)

### 2.4.1 Klasifikasi

Klasifikasi dari tumbuhan temu mangga (*Curcuma mangga*) adalah sebagai berikut (Bisby, 2004):

Kingdom : Plantae

Sub Kingdom : Tracheobionta

Super Divisi : Spermatophyta

Divisi : Magnoliophyta

Sub Divisi : Angiospermae

Kelas : Monocotyledonae

Bangsa : Zingiberales

Suku : Zingiberaceae

Marga : *Curcuma*

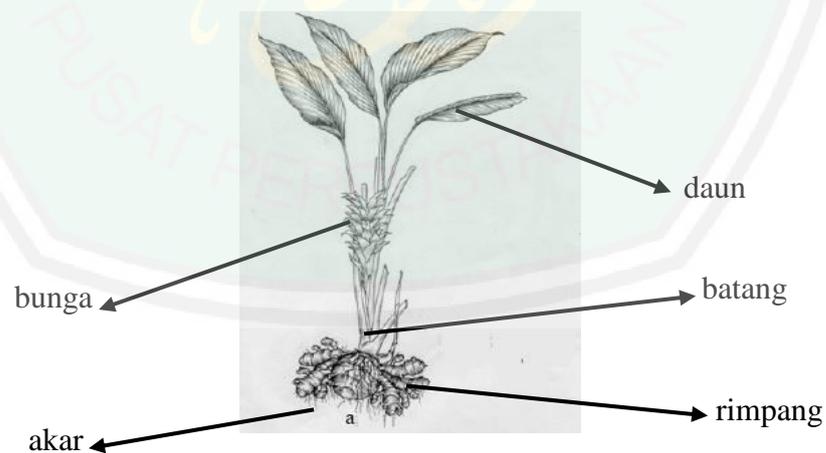
Jenis : *Curcuma mangga* Val.

Temu mangga umumnya tumbuh di daerah tropis dan subtropis, seperti pada pulau Jawa. Tanaman ini juga biasa disebut dengan kunir mangga karena memiliki bau khas seperti mangga pada bagian rimpangnya. Beberapa sebutan temu mangga di daerah-daerah Indonesia, seperti kunir putih pada daerah Jawa, temu pao pada daerah Madura, temu lalap pada daerah Sumatera, dan koneng joho atau koneng lalap

pada daerah Sunda. Di Sumatera orang menyebutnya dengan nama temu lalab, temu mangga, temu pauh (Hariana, 2006).

#### 2.4.2 Morfologi

Temu mangga termasuk dalam tumbuhan golongan semak yang dapat tumbuh setinggi 1-2 m dengan lebar 10-20 cm. Morfologi dari temu mangga yaitu berbatang semu, lunak, tegak, dan bagian di dalam tanah akan membentuk rimpang. Daunnya tunggal, berpelelepah, lonjong, tepi daun rata dengan ujung dan pangkal yang meruncing, dan bertulang daun menyirip. Pada ketiak daun tumbuh bunga majemuk berbentuk tabung dengan ujung bunga yang terbelah, benang sari terletak menempel pada mahkota, dan putik yang berbentuk silindris. Buahnya berbentuk bulat dan berwarna hijau kekuningan, serta bijinya bulat dan berwarna putih. Sistem perakaran adalah serabut (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991). Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



**Gambar 2.3** Tanaman Temu Mangga  
(Sumber: Gusmaini, 2004)

Rimpang temu mangga pada bagian luar berwarna putih kekuningan dan bagian daging dalamnya berwarna kuning muda dengan aroma seperti buah mangga. Bagian dalam rimpang kurang kuning bila dibandingkan dengan bagian

luarnya, dengan aroma manis mangga mentah saat dihancurkan. Rimpang yang muda biasanya berwarna putih dan diproduksi 4-5 bulan setelah masa tanam. Meski tanaman ini memiliki rimpang yang secara morfologis mirip dengan jahe namun memiliki siklus hidup yang lebih pendek (Sudewo, 2004).

Tumbuhan temu mangga dapat tumbuh di dataran rendah hingga dataran tinggi dengan curah hujan 1000-2000 mm (Gusmaini *et al.*, 2004). Pembiakannya dapat dilakukan dengan menggunakan bagian rimpang. Agar dapat menghasilkan tumbuhan temu mangga yang baik dan subur, maka diperlukan media tanam berupa tanah yang gembur serta tidak terlalu banyak terkena sinar matahari (Sudewo, 2004).

#### **2.4.3 Kandungan Kimia**

Temu mangga memiliki banyak kandungan kimia, diantaranya adalah senyawa antioksidan seperti flavanon dan kalkon (Suryani, 2009). Antioksidan pada ekstrak aie temu mangga dapat berperan sebagai antialergi, menekan terbentuknya peroksida selama oksidasi lipid, serta menekan terbentuknya radikal bebas (Pujimulyani, 2004). Selain itu juga memiliki kandungan kimia seperti kurkumin, minyak atsiri, amilum, tannin, gul, flavonoid, saponin, damar, polifenol, dan protein toksik yang dapat menghambat perkembangbiakan sel kanker. Senyawa yang memberikan aroma seperti mangga adalah (Z)- $\beta$ -osimen dan  $\delta$ -3-karen (Hariana, 2006).

#### **2.4.4 Khasiat dan Kegunaan**

Temu mangga dapat digunakan untuk menangani berbagai penyakit, diantaranya adalah berkhasiat sebagai antioksidan, penurun panas (antipiretik),

pencahar (laksatif), dan penangkal racun (antitoksik). Selain itu juga berkhasiat dalam penyembuhan gatal pada vagina, sesak nafas (asma), penambah nafsu makan, mengurangi lemak perut, mengecilkan rahim setelah melahirkan, dan radang saluran pernafasan (bronkitis). Tanaman ini juga digunakan untuk melawan peradangan pada mulut, telinga, bisul pada organ seks laki-laki, kudis, sakit pinggang dan stomatitis (Hariana, 2006).

Temu mangga juga banyak digunakan dalam industri farmasi dan kosmetik terutama sebagai krim perawatan kulit. Studi terbaru menunjukkan bahwa temu mangga memiliki molekul bioaktif yang beragam seperti antibakteri, antijamur, insektisida, afrodisiak, antipiretik, *anti-inflammatory*, *antihypercholesterolemic*, anti tumor dan antioksidan. Temu mangga sampai saat ini juga masih digunakan dalam perawatan pasca persalinan, khususnya untuk penyembuhan luka (Liu dan Nair, 2011; Philip *et al.*, 2009).

## **2.5 Gambaran Umum Jeringau (*Acorus calamus*)**

### **2.5.1 Klasifikasi**

Klasifikasi tumbuhan jeringau (*Acorus calamus*) adalah sebagai berikut (Steenis, 2008):

Kingdom : Plantae

Sub Kingdom : Tracheobionta

Super Divisi : Spermatophyta

Divisi : Magnoliophyta

Sub Divisi : Angiospermae

Kelas : Monocotyledonae

Bangsa : Arales

Suku : Araceae

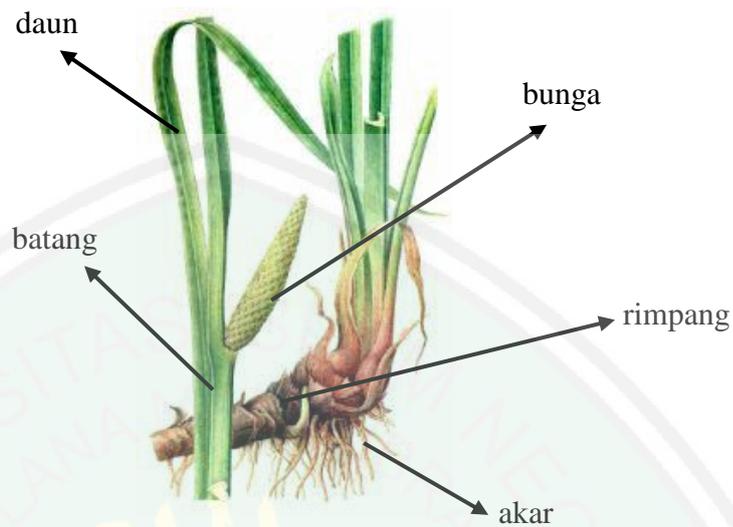
Marga : Acorus

Spesies : *Acorus calamus* L.

Jeringau memiliki kesamaan (sinonim) dengan: *A. calamus* L. var. *verus*, *A. terrestris* Spreng, (Backer, 1968). Selain itu, jeringau juga memiliki sebutan yang berbeda pada beberapa daerah di Indonesia, diantaranya adalah Jeurunger (Aceh), Alumongo (Gorontalo), Jerango (Batak), Jerango (Gayo), Daringo (Sunda), Kaliraga (Flores), Jarianggu (Minangkabau), Jangu (Bali), Kareango (Makasar), Jharango (Madura), Dlingo (Jawa Tengah), Kalamunga (Minahasa), Ai wahu (Ambon), Jeringo (Sasak), Bila (Buru), Areango (Bugis), serta Jariangau (Kalimantan) (Abuanjeli, 2010). Sedangkan sebutan bagi simplisia jeringau adalah: *Calami Rhizoma* (rimfang jeringau) (Haryanto, 2010).

### 2.5.2 Morfologi

Tumbuhan jeringau tergolong dalam jenis herba menahun yang biasa tumbuh di tempat lembab seperti air dan rawa. Jeringau dapat tumbuh dengan tinggi berkisar 75 cm, dengan ciri morfologi berakar serabut, berbatang basah dan pendek, membentuk rimpang yang berwarna putih kotor. Memiliki daun tunggal lanset berwarna hijau, lebar 5 cm dan panjang 60 cm, tepi daun rata dengan ujung meruncing. Bunga jeringau berbentuk bonggol, berwarna putih dan terletak di ketiak daun, panjang bunga sekitar 20-25 cm, dan ujung meruncing (Kardinan, 2004; Muchtaromah, 2014). Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



**Gambar 2.4** Tanaman Jeringau

Rimpang jeringau selama masa pertumbuhannya akan banyak membentuk cabang-cabang yang dipengaruhi oleh faktor kesuburan tanah. Bila dalam keadaan segar, rimpang jeringau isinya akan berwarna putih, namun bila dalam keadaan kering akan berwarna merah muda. Selain itu bila rimpang jeringau ditumbuk akan mengeluarkan bau yang menyengat seperti rempah karena memiliki kandungan minyak atsiri. Rimpang pada sebelah sisi akar batang berbentuk agak menajam, dan banyak dikelilingi oleh akar serabut. Akar jeringau yang mencapai usia dua tahun dapat tumbuh hingga sepanjang 60-70 cm (Onasis, 2001; Muchtaromah, 2014).

### 2.5.3 Kandungan Kimia

Tanaman jeringau memiliki kandungan bahan aktif yang terkandung dalam bagian rimpang, yaitu minyak atsiri dengan komposisi sebagai berikut: 0,3% eugenol, 1% metileugenol, 1% kalameon, 4% kalamina, 5% kalamenol, dan 82% asaron (Hasnah, 2012). Kandungan minyak atsiri yang paling dominan adalah  $\alpha$ -

asarone. Selain itu juga terdapat isoasarone, caryophyllene, safrol, serta methyl isoeugenol (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991).

Beberapa jenis minyak atsiri dapat digunakan sebagai psikoaktif atau untuk meningkatkan aktifitas mental bagi penggunanya. Menurut Barua (2014), pada tumbuhan jeringau memiliki beberapa kandungan fitokimia yang cukup tinggi, diantaranya adalah fenol, steroid, tannin, glikosida, flavonoid, triterpen, diterpene, alkaloid, serta kandungan insektisida yang tinggi hingga dapat mematikan *S. litura*.

#### **2.5.4 Khasiat dan Kegunaan**

Tumbuhan jeringau memiliki kandungan minyak atsiri atau juga biasa disebut dengan minyak kalamus. Minyak kalamus dapat digunakan dalam berbagai kegiatan, termasuk di dalamnya sebagai pewangi detergen, krim produk kecantikan, serta untuk bahan ramuan obat tradisional. Minyak kalamus juga dapat digunakan sebagai antibakteri dan antifungi (Rustini, 2010).

Penggunaan minyak kalamus dalam hal pengobatan diantaranya adalah sebagai obat maag, asma, cacingan, diare, serta demam berdarah. Rimpang jeringau terbukti dapat menghambat pertumbuhan bakteri penyebab *thypus*, yaitu *Salmonella thyposa*. Penelitian sebelumnya terhadap manfaat tumbuhan jeringau menunjukkan bahwa kandungan sakuranin yang terdapat pada hampir seluruh bagian tumbuhan berpotensi sebagai obat diabetes, serta anti *hyperlipidemia*. Flavonoid juga terdapat dalam tumbuhan jeringau yang bermanfaat sebagai antiinflamasi, analgesic, furgatif, dan laksatif. Selain itu jeringau juga memiliki kandungan antioksidan (Pakasi dan Christina, 2013; Hartati, 2012).

Rimpang jeringau juga bermanfaat sebagai penambah nafu makan, penghilang rasa sakit, dan tonik. Beberapa contoh penyakit yang dapat diobati dengan jeringau adalah cacar, mimisan, bengkak, demam dan lain-lain (Hartati, 2012). Dalam studi etnobotani, jeringau dimanfaatkan oleh dukun beranak dan dukun kampung Melayu. Di kabupaten Kerinci - Jambi, jeringau digunakan dalam upacara adat (Suswita, 2013). Selain itu, oleh suku Dayak Pesaguan jeringau digunakan untuk mengobati sakit perut (mulas) (Due, 2013).

## **2.6 Ekstraksi**

Ekstraksi merupakan metode penarikan suatu zat atau komponen kimia yang terkandung dari dalam tanaman obat (simplisia) dengan menggunakan pelarut dan metode yang tepat. Hasil dari ekstraksi disebut dengan ekstrak, yang berupa sediaan kental, cair, atau kering. Prinsip utama dari ekstraksi adalah menarik dan melarutkan senyawa dengan menggunakan pelarut yang tepat (polar, semi polar, atau nonpolar) (Emilan, 2011). Kaidah dalam pemisahan pelarut adalah "*like dissolved like*" yang berarti bahwa senyawa polar akan larut dalam pelarut polar, begitu pula dengan senyawa yang lainnya (Pratiwi, 2009).

### **2.6.1 Metode Ekstraksi dengan Maserasi**

Metode ini banyak digunakan dalam proses ekstraksi karena prosesnya yang dinilai sederhana. Simplisia direndam dengan pelarut dalam wadah tertutup pada suhu kamar. Setelah proses ekstraksi, dilakukan penyaringan untuk memisahkan pelarut dengan sampel (Mukhriani, 2014). Kelebihan dari maserasi adalah dapat menghasilkan ekstrak dalam jumlah banyak (Pratiwi, 2009) sedangkan kekurangannya adalah membutuhkan waktu serta pelarut dalam jumlah banyak.

Namun metode ini dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil (Mukhriani, 2014). Ekstraksi dengan maserasi cocok digunakan dalam skala industri maupun skala kecil (Agoes, 2007).

### 2.6.2 Jenis Pelarut

Salah satu faktor penting yang harus diperhatikan dalam proses ekstraksi adalah pemilihan pelarut. Pelarut adalah daya melarutkan komponen yang diinginkan, sifat racun, titik didih, sifat korosif terhadap peralatan ekstraksi, dan mudah tidaknya terbakar (Guenther, 2006). Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pemilihan pelarut, adalah (Ahmad, 2006):

1. Kelarutan, yaitu pelarut mampu melarutkan ekstrak yang lebih besar dengan sedikit pelarut.
2. Selektifitas, yaitu pelarut hanya melarutkan komponen target yang diinginkan.
3. Penguapan, yaitu pelarut mampu menguap dengan mudah.
4. Toksisitas, yaitu pelarut tidak beracun.
5. Ekonomis, yaitu harga pelarut relatif murah.

Pemilihan pelarut dalam ekstraksi disesuaikan dengan sifat kepolaran zat dalam pelarut untuk membantu proses penyarian senyawa kimia yang diperlukan dalam simplisia (Depkes RI, 2008). Senyawa polar hanya larut pada pelarut polar, sedangkan senyawa nonpolar juga hanya larut pada pelarut nonpolar (Gritter, 1991). Pelarut polar dapat menarik komponen fenolik, tannin, karatenoid, gula, glikosida, dan asam amino. Pelarut semi polar dapat menarik senyawa fenol alkaloid, terpenoid, glikosida, dan aglikon. Pelarut nonpolar dapat menarik senyawa kimia seperti minyak mudah menguap, lipid, dan lilin, lipid (Harborne, 1987).

### **2.6.2.1 Etanol**

Etanol biasa digunakan dalam proses ekstraksi bahan senyawa aktif yang memiliki kandungan antibakteri maupun antioksidan. Beberapa laporan penelitian menyebutkan bahwa pelarut etanol dapat mengekstraksi senyawa antibakteri lebih baik dibandingkan dengan pelarut lain seperti metanol atau air. Etanol juga dinilai lebih aman digunakan untuk bahan-bahan kimia yang ditujukan untuk konsumsi dan kegunaan manusia (Hirasawa, 1999).

### **2.6.2.2 Kloroform**

Kloroform (triklorometana) termasuk dalam zat cair yang sukar terbakar (tetapi uapnya mudah terbakar), mudah menguap, dan tidak larut dalam air tetapi larut dalam eter dan alkohol. Uap yang ditimbulkan oleh kloroform bersifat membius, bila terkena cahaya dan udara akan bersifat racun karena membentuk gas fosgen. Kloroform digunakan sebagai anestetik dan untuk pembuatan senyawa fluorocarbon (Schefflan, 1983; Husnah, 2009).

## **2.7 Tinjauan Obat Kimia**

Mengacu pada keputusan Menteri Kesehatan RI No.193/Kab/B.VII/71, bahwa obat adalah suatu bahan atau perpaduan beberapa bahan yang digunakan dalam mencegah, mengurangi, menghilangkan, menetapkan diagnosis, serta menyembuhkan penyakit atau gejala penyakit pada bagian badan manusia. Dalam WHO, obat didefinisikan sebagai zat yang memberi pengaruh pada aktivitas psikis maupun fisik. Sedangkan menurut Kebijakan Obat Nasional (KONAS), obat adalah sediaan yang dapat mempengaruhi kondisi patologi atau sistem fisiologis untuk menetapkan diagnosis, tindak pencegahan, penyembuhan, pemulihan dari rasa sakit

atau gejala sakit, serta untuk meningkatkan kesehatan dan kontrasepsi. Secara keseluruhan, obat merupakan suatu substansi yang dalam efek kimianya memberikan perubahan dalam fungsi biologik (Katzung, 2007).

### 2.7.1 Cisplatin

Cisplatin merupakan molekul anorganik netral dengan berat molekul 301,1 g/mol, kerapatan 3,74 g / cm<sup>3</sup> dan titik lebur 270°C, dengan rumus molekul PtCl<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Cisplatin merupakan kompleks logam berat yang mengandung atom pusat platinum yang dikelilingi oleh dua atom klorida dan dua molekul amonia dalam posisi cis. Hal ini larut dalam air atau garam pada 1 mg/mL dan dimetilformamida pada 24 mg/mL (Bristol-Company, 2010).



**Gambar 2.5** Sediaan cisplatin 50 mg/50 ml dan 10 mg/ 10 ml  
(sumber: kalbemed, 2017)

Cisplatin merupakan salah satu obat kemoterapi yang paling ampuh yang banyak digunakan untuk pengobatan kanker. Penemuan cisplatin sebagai obat anti-kanker sangat potensial. Penggunaan cisplatin secara klinis menunjukkan bahwa banyak pasien dengan berbagai jenis kanker telah berhasil diobati, termasuk: kanker sarkoma, kanker jaringan lunak, tulang, otot, dan pembuluh darah. Kanker tersebut mendapat prognosis yang lebih baik dan oleh karena itu menjadi kurang mengancam kehidupan akhir-akhir ini. Keberhasilan klinis cisplatin dan turunannya

menentukan usaha untuk mengembangkan senyawa anti-kanker berbasis logam efektif lainnya. Namun penggunaannya terbatas karena memiliki efek samping pada jaringan normal (Florea, 2011).

#### 2.7.1.1 Mekanisme Cisplatin

Cisplatin biasa diberikan secara intravena, dan darah mengangkut kompleks ke seluruh tubuh. Dalam aliran darah, cisplatin dipertahankan dalam keadaan netral dengan konsentrasi ion klorida yang relatif tinggi ( $\approx 100$  mM). Cisplatin mengikat protein plasma dengan kuat, seperti albumin dan transferin, yang menyebabkan inaktivasi sejumlah besar obat. Beberapa penelitian juga mengemukakan bahwa pengikatan cisplatin-albumin memiliki aktivitas antitumor. Difusi pasif melintasi membran plasma diduga sebagai proses pengangkutan obat ke dalam sel (Petrovic, 2016).

Molekul cisplatin murni akan mengalami proses aktivasi melalui tahap yang melibatkan pergantian molekul *cis-chloro ligand* dengan molekul air (Vita, 2011). Dalam sel, dimana konsentrasi klorida jauh lebih rendah (antara 2 - 30 mM), cisplatin mudah menghidrolisis menghasilkan mono aqua ( $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+$ ) dan diaqua ( $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ ). Jenis aqua ini sangat reaktif terhadap seluler nukleofil karena molekul air memiliki kemampuan kinetik yang jauh lebih baik daripada klorida (Miller, 1991). Hal ini sesuai dengan penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Reedijk (1987) bahwa cisplatin dan analog aqua bereaksi lebih cepat dengan asam nukleat daripada jenis dichloro. Dichloro memerlukan setidaknya 24 jam untuk menyelesaikan reaksi dengan fragmen asam nukleat pada kondisi ruang

(pH 7, suhu kamar), sedangkan dalam kasus dari bentuk diaqua, reaksi dapat diselesaikan dalam beberapa jam (21-24 jam).

Banyak target potensial dalam sel yang reaktif dengan platinum. Cisplatin dapat mengikat fosfolipid, dan membentuk kompleks koordinasi dengan phosphatidylserine, yang terletak di membran sel. Cisplatin juga dapat mengikat DNA, RNA, protein, serta peptida dalam sitosol dan nukleus (Burger, 1999). Cisplatin berikatan dengan pusat reaktif atom nitrogen N7 pada adenin dan guanin yang membentuk ikatan silang sehingga menjadikan distorsi DNA (Petrovic, 2016), dan menyebabkan kerusakan DNA pada sel kanker, menghalangi pembelahan sel serta mengakibatkan kematian sel apoptosis (Dasari, 2014).

#### **2.7.1.2 Efek Samping Cisplatin**

Cisplatin bekerja secara sistemik, sehingga bukan hanya sel kanker saja yang dikenai, tetapi sel-sel sehat di seluruh tubuh juga terkena efek dari cisplatin. Meskipun senyawa platinum memiliki efek positif, namun bisa juga bersifat sebagai racun. Pasien yang menerima agen ini dapat mengalami efek samping yang parah sehingga dibatasi dosis pemakaiannya (Florea, 2011). Berbagai penelitian mengungkapkan bahwa cisplatin menginduksi pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), serta banyak efek samping seperti nefrotoksisitas, ototoxicity, hepatotoksisitas, kardiotoxikitas dan neurotoksisitas (Petrovic, 2016).

Paparan terhadap stres oksidatif dapat mengganggu fungsi biologis secara normal, seperti ROS yang memicu terjadinya kematian sel. Pembentukan ROS bergantung pada konsentrasi pemberian obat dan durasi pemaparan. ROS mungkin bersifat karsinogenik, namun juga bermanfaat untuk mengobati kanker.

Konsentrasi logam yang melebihi tingkat fisiologis bersifat toksik, sehingga menjadikan terbentuknya radikal bebas (Florea, 2011). Penelitian oleh Altuner (2013), menyatakan bahwa paparan stres oksidatif oleh efek samping cisplatin menyebabkan terjadinya toksisitas pada ovarium dan menimbulkan gangguan fertilitas.

Efek samping dari terapi platinum termasuk efek merusak sel secara umum, seperti mual dan muntah, penurunan produksi sel darah dan trombosit di sumsum tulang (myelosuppression) dan penurunan respons terhadap infeksi (penekanan kekebalan). Efek samping yang lebih spesifik termasuk kerusakan ginjal (nefrotoksitas), kerusakan neuron (neurotoksisitas) dan gangguan pendengaran (Florea, 2011). Efek ini biasanya muncul hari ke 10 hingga 20, tetapi kerusakan ini bersifat *reversible*. Efek samping lain adalah ototoksitas yang ditandai dengan ketidakmampuan mendengar suara dengan frekuensi tinggi. Efek pada gastrointestinal seperti muntah dan mual juga sering muncul, biasanya pada jam pertama setelah pemberian obat dan dapat berlangsung 24-48 jam, bahkan dalam beberapa kasus bisa terjadi tiga hingga lima hari (Barakat, 2009).

### 2.7.2 Klomifen Sitrat

Klomifen sitrat adalah obat yang digunakan untuk induksi ovulasi tahap pertama. Obat ini dipilih sebagai terapi awal untuk wanita yang mengalami masalah infertil karena anovulatorik. Hasil uji klinis dengan pengobatan klomifen sitrat menunjukkan keberhasilan ovulasi pada wanita sebanyak 80%, dan setengahnya mencapai kehamilan pada masa pengobatan (Moghissi, 2002).

Klomifen sitrat memiliki sifat antagonis estrogen dan agonis estrogen. Pada dasarnya, sifat agonis estrogen hanya muncul bila kadar estrogen endogen sangat rendah. Selain itu, klomifen sitrat juga bekerja secara tunggal sebagai antagonis estrogen. Kedua sifat klomifen sitrat baik estrogenik maupun antiestrogenik sama-sama memiliki peran dalam induksi ovulasi (Adashi, 1995; Lavery, 2003).



**Gambar 2.6** Klomifen Sitrat

Klomifen sitrat terbentuk dari gabungan dua macam isomer, yaitu isomer trans (enklomifen) dan sis (zuklomifen) yang memberikan efek estrogenik dan antiestrogenik. Isomer trans (enklomifen) memiliki kemampuan induksi ovulasi yang lebih potensial dibandingkan isomer sis (zuklomifen). Isomer sis (zuklomifen) bersifat antiestrogenik dan mempunyai aktivitas estrogenik yang ringan, sedangkan isomer enklomifen bersifat antiestrogenik secara utuh. Kedua isomer yang mengalami hidroksilasi akan aktif dan menghasilkan metabolit dengan afinitas terhadap reseptor estrogen 100 kali lebih kuat dibandingkan molekul sebelumnya yang tidak aktif. Klomifen sitrat seperti Serophene® yang telah ditentukan dari farmasi tersusun atas komposisi 62% enklomifen dan 38% zuklomifen (Adashi, 1995; Lavery, 2003).

### 2.7.2.1 Mekanisme Klomifen Sitrat

Klomifen sitrat dapat berinteraksi dengan jaringan reseptor estrogen pusat maupun perifer, diantaranya adalah hipotalamus, hipofisis, endometrium, serviks, dan vagina. Klomifen sitrat dengan estrogen akan berkompetisi untuk berikatan pada reseptor estrogen dan menurunkan jumlah reseptor estrogen intraseluler (Speroff, 1994; Chrousos, 2004). Pada hipotalamus-hipofisis memberikan pengaruh berupa pengeluaran hormon FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) yang selanjutnya menstimulasi pertumbuhan folikel di ovarium. Pengaruh antiestrogenik klomifen sitrat pada tingkat perifer menyebabkan kualitas dan kuantitas lendir serviks berkurang serta menipisnya dinding endometrium (Marchini, 1989; Massai, 1993).

Klomifen sitrat dapat menginduksi ovulasi dengan menyebabkan keadaan hipoestrogenik di hipotalamus karena berikatan pada reseptor estrogen. Hal ini menimbulkan frekuensi pulsasi GnRH semakin meningkat sehingga terjadi sekresi FSH dan LH. Di ovarium klomifen sitrat berpengaruh langsung pada sel granulosa sehingga menjadi lebih sensitif terhadap FSH dan LH. FSH dan LH dalam ovarium menyebabkan terjadinya folikulogenesis dan steroidogenesis, yaitu pertumbuhan folikel dan meningkatnya kadar estradiol dalam sirkulasi (Goldfien, 2001).

Klomifen sitrat sangat efektif untuk induksi ovulasi karena bekerja dengan cara mempengaruhi konsentrasi estrogen reseptor intraseluler pada tingkat hipotalamus (Speroff, 1994). Paparan klomifen sitrat pada hipotalamus dan hipofisis menjadikan poros hipotalamus dan hipofisis tidak respon terhadap kadar estrogen endogen di sirkulasi. Kurangnya daya reseptor juga berdampak pada

berkurangnya sinyal estrogen endogen sehingga menjadikan *feedback* negatif serta diaktifkannya mekanisme kompensasi neuroendokrin untuk pengeluaran GnRH (Speroff, 1994; Balen, 2004).

#### 2.7.2.2 Efek Samping Klomifen Sitrat

Sifat antiestrogenik klomifen sitrat pada perifer mempengaruhi nilai rheologi lendir serviks dan endometrium. Hal tersebut menimbulkan diskrepansi antara angka konsepsi dengan ovulasi. Efek antiestrogenik klomifen sitrat menyebabkan hambatan reseptor estrogen di stroma dan epitel serviks. Hambatan tersebut mempengaruhi permeabilitas vaskuler, sehingga berkurangnya hidrasi lendir serviks. Secara klinis, keadaan lendir serviks ini dapat ditunjukkan dari peningkatan viskositas, penurunan volume, derajat *ferning*, serta *spinsifat nbarkeit*. Perubahan kualitas dan kuantitas produksi lendir serviks yang disebabkan efek antiestrogenik klomifen sitrat akan menimbulkan gangguan motilitas spermatozoa, seperti menurunnya kemampuan untuk penterasi (Randall, 1991; Speroff, 1994).

Hal lain yang ditimbulkan dari terapi klomifen sitrat yaitu terjadinya perubahan morfologi endometrium seperti berkurangnya tebal endometrium (Nakamura, 1997; Haritha, 2003). Ketebalan endometrium yang dipengaruhi oleh klomifen sitrat terjadi pada akhir fase proliferasi, dan tidak ditemukan perbedaan ketebalan endometrium pada pertengahan fase sekresi (Dehbashi, 2003). Pemberian klomifen sitrat pada wanita yang hipoestrogenik dapat menyebabkan atrofi endometrium (Massai, 1993).

Efek samping lain yang ditemukan dari penggunaan klomifen sitrat adalah semburan panas (15-20%) pada wanita menopause, sindroma hiperstimulasi

ovarium (5-10%), rasa tidak nyaman di perut atau pelvis (5%), pembesaran ovarium yang reversibel (5%), nyeri disertai mual-muntah (3%), serta gangguan penglihatan berupa pandangan kabur atau skotoma (1,5%). Belum diketahui pasti penyebab gangguan penglihatan ini, namun umumnya hilang setelah beberapa hari berhenti mengkonsumsi obat (Adashi, 1995; Speroff, 1994). Reaksi alergi pada kulit berupa ruam, alopesi rigida dan urtikaria juga ditemukan. Selain itu pada sistem syaraf pusat juga dapat terjadi gangguan berupa nyeri kepala, insomnia, depresi, dan vertigo. Beberapa tes faal hati pada pengguna kломifen sitrat juga menunjukkan hasil yang abnormal. Penderita dengan gangguan ovarium polikistik berupa ketidakseimbangan FSH atau LH, obesitas, dan resistensi insulin yang mengkonsumsi kломifen sitrat juga berisiko terjadi hiperstimulasi. Namun, efek samping pemakaian kломifen sitrat ini umumnya muncul berhubungan dengan dosis dan lamanya pemberian. Risiko efek samping dapat ditoleransi dengan baik bila pemakaiannya sesuai (Chrousos, 2004; Goldfien, 2001; Amino, 2003).

## **2.8 Gambaran Umum Hewan Coba**

### **2.8.1 Klasifikasi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)**

Klasifikasi dari tikus putih adalah sebagai berikut (Sugiyanto, 1995):

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Klas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Famili : Muridae

Subfamili : Murinae

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus*

### 2.8.2 Deskripsi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih memiliki nama ilmiah *Rattus norvegicus* adalah hewan coba yang sering digunakan dalam penelitian. Hewan ini tergolong jenis hewan nokturnal dan sosial. Faktor-faktor yang mendukung kelangsungan hidup tikus putih ditinjau dari segi lingkungan adalah temperatur dan kelembaban. Temperatur yang baik untuk tikus putih yaitu 19° C – 23° C, sedangkan kelembabannya yaitu 40-70 % (Wolfenshon dan Lloyd, 2013). Hewan ini memiliki beberapa keunggulan, diantaranya yaitu kemampuan reproduksi yang tinggi serta penanganan dan pemeliharaan yang mudah (Malole, 1989). Berikut ini data mengenai kondisi fisiologis tikus putih menurut Wolfenshon dan Lloyd (2013):

**Tabel 2.1** Data Fisiologis Tikus Putih

Nilai fisiologis	Kadar
Berat tikus	Jantan 450 – 520 g
	Betina 250 – 300 g
Kebutuhan makan	5 – 10 g/100 g BB
Kebutuhan minum	10 ml/100 g BB
Jangka hidup	3 - 4 tahun
Temperatur rektar	36°C – 40°C
Detak jantung	250 – 450 kali/menit
Tekanan darah	Sistol 84 – 134 mmHg
	Diastol 60 mmHg
Laju pernafasan	70 – 115 kali/menit
Serum protein (g/dl)	5.6 – 7.6
Albumin (g/dl)	3.8 – 4.8
Globulin (g/dl)	1.8 – 3
Glukosa (mg/dl)	50 – 135
Nitrogen urea darah (mg/dl)	15 – 21
Kreatinin (mg/dl)	0.2 – 0.8
Total bilirubin (mg/dl)	0.2 – 0.55
Kolesterol (mg/dl)	40 – 130

Tikus putih memiliki tiga macam galur, yaitu galur *Sprague Dawley*, galur *Wistar*, dan galur *Long Evans*. Galur *Sprague Dawley* memiliki kepala yang kecil, tubuh yang ramping dengan ekor lebih panjang daripada tubuhnya, serta telinga yang tebal dan pendek dengan rambut halus, Galur *Wistar* berkebalikan dengan galur *Sprague Dawley*, yaitu ukuran kepala yang besar serta ekor yang lebih pendek, sedangkan galur *Long Evans* memiliki ukuran tubuh yang lebih kecil serta

berbulu hitam pada bagian kepala dan tubuh depannya (Malole dan Pramono, 1989).



**Gambar 2.7** Tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan ini sering digunakan dalam penelitian dengan pertimbangan: (1) memiliki tipe saluran pencernaan monogastrik seperti manusia (Hofstetter *et al.*, 2005); (2) pola makan omnivora seperti manusia (Malole dan Pramono, 1989); (3) mudah di cekok dan tidak mengalami muntah karena tidak memiliki kantung empedu (Smith dan Mangkoewidjojo, 1989), serta (4) kebutuhan nutrisi hampir menyamai manusia (Wolfensohn dan Lloyd, 1998).

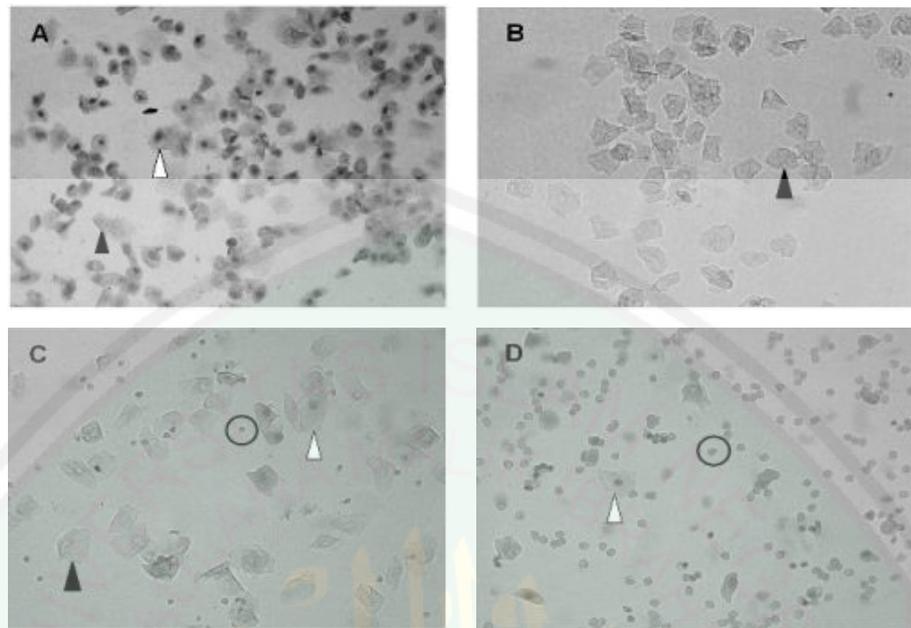
### **2.8.3 Siklus Estrus Tikus**

Siklus estrus merupakan siklus reproduksi dari hewan mamalia betina dewasa, sedangkan pada manusia dan hewan primata siklus ini disebut sebagai siklus menstruasi. Pada siklus estrus dan menstruasi, pelepasan ovum (ovulasi) terjadi setelah persiapan akan adanya kemungkinan implantasi embrio pada uterus yang ditandai dengan mulai menebalnya endometrium. Siklus ini dapat terjadi disebabkan karena keterkaitan sistem antara hipotalamus, hipofisis, dan ovarium (Akbar, 2010).

Siklus estrus dapat terjadi karena beberapa faktor, diantaranya adalah perubahan hormonal, cahaya, hubungan sosial, suhu, dan status nutrisi. Terjadinya

siklus estrus dapat ditandai dengan adanya perubahan tingkah laku seksual maupun pada organ reproduksinya. Tikus tergolong hewan poliestrus, yang berarti bahwa siklus reproduksi dapat terjadi secara berulang-ulang dalam periode satu tahun. Masa berlangsungnya siklus estrus tikus biasa terjadi selama 4-5 hari (Taylor, 1994). Siklus estrus dikendalikan oleh hormon gonadotropin FSH (*Folicle Stimulating Hormone*) dan LH (*Luteinizing Hormone*) yang dihasilkan oleh hipofisis anterior, serta hormon seks (estrogen dan progesteron) yang dihasilkan oleh ovarium (Amiruddin *et al.* 2013). Penentuan fase siklus estrus dilakukan berdasarkan perubahan sitologi ulas vagina (Baker *et al.* 1980).

Siklus estrus terdiri atas empat fase, yaitu proestrus, estrus, metestrus dan diestrus (Taylor, 1994). Setiap fase dalam siklus estrus umumnya akan menunjukkan perubahan dengan ciri yang berbeda-beda. Apusan vagina dapat digunakan untuk mempelajari mekanisme fungsional ovarium selama masa siklus estrus. Apusan vagina akan menghasilkan gambaran berbagai tingkat diferensiasi sel epitel vagina dalam setiap fase dari siklus estrus (Akbar, 2010). Perubahan yang terjadi pada saluran reproduksi betina selama siklus estrus dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



**Gambar 2.8** Apus Vagina Selama Siklus Estrus

Keterangan: **A** = Proestrus, **B** = Estrus, **C** = Metestrus, **D** = Diestrus

▲ = sel epitel kornifikasi, △ = epitel berinti, O = leukosit

Perubahan-perubahan yang terjadi pada ovarium dan vagina melalui preparat apus vagina adalah sebagai berikut (Karlina, 2003):

#### 1. Fase Proestrus

Proestrus merupakan fase awal yang terjadi sebelum fase estrus. Pada fase ini FSH menyebabkan folikel ovarium tumbuh menjadi folikel *de Graaf*. Sistem reproduksi memulai persiapan untuk ovulasi yang menyebabkan semakin meningkatnya sekresi estrogen dalam darah sehingga menimbulkan perubahan-perubahan fisiologis dan saraf, disertai perilaku birahi pada hewan-hewan betina. Gambaran apus vagina pada fase ini menunjukkan adanya sejumlah sel epitel berinti dan sedikitnya leukosit yang digantikan dengan sel epitel kornifikasi. Lama fase proestrus biasa berlangsung selama 12 jam.

## 2. Fase Estrus

Fase estrus adalah fase yang ditandai dengan kesiapan betina untuk berkopulasi dengan pejantan. Meningkatnya kadar estrogen menjadikan betina mengalami perubahan perilaku birahi, seperti telinga yang selalu bergerak-gerak serta punggung lordosis. Pada fase ini dan menjelang akhir siklus estrus ovulasi akan terjadi. Pada preparat apus vagina terlihat adanya epitel kornifikasi berukuran besar dan hilangnya epitel berinti serta leukosit. Fase ini berlangsung selama 12 jam.

## 3. Fase Metestrus

Fase metestrus terjadi setelah fase estrus. Pada fase ini corpus luteum tumbuh lebih cepat dari sel granulosa folikel yang telah pecah karena pengaruh adenohypophysis dan LH. Corpus luteum menghasilkan hormon progesteron dan menyebabkan fase metestrus. Meningkatnya progesteron mengakibatkan hambatan sekresi FSH oleh adenohypophysis. Berkurangnya pasokan FSH menjadikan folikel *de Graaf* yang lain tidak dapat berkembang dan mencegah terjadinya estrus. Sepanjang fase metestrus, uterus mengadakan persiapan untuk menerima dan memberi makan pada embrio. Lama fase ini metestrus adalah 21 jam. Pada preparat apus vagina terlihat adanya leukosit dan epitel berinti, serta semakin berkurangnya epitel kornifikasi.

## 4. Fase Diestrus

Fase diestrus merupakan fase terakhir dengan periode paling lama sepanjang siklus estrus. Fase ini berlangsung selama 48 jam. Perubahan yang terjadi pada fase ini adalah serviks menutup dan lendir vagina mulai kabur dan lengket, serta selaput

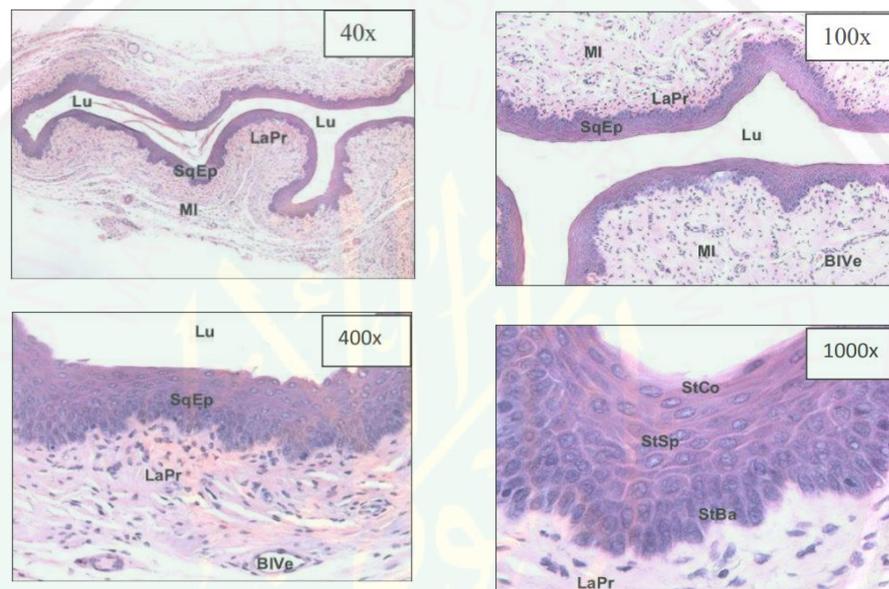
mukosa vagina pucat dan otot uterus mengendor. Endometrium dan kelenjar-kelenjarnya kembali pada ukuran semula. Folikel primer dan sekunder mulai berkembang dan akhirnya kembali ke proestrus. Pada preparat apus vagina ditemukan banyak leukosit dan epitel berinti yang letaknya tersebar.

#### **2.8.4 Vagina**

Vagina merupakan bagian dari sistem reproduksi yang berbentuk saluran panjang dan berfungsi sebagai tempat penumpahan semen dari individu jantan, serta untuk mengeluarkan lendir atau darah menstruasi. Vagina terbagi atas dua bagian, yaitu bagian luar (vertibulum) dan bagian dalam dari muara uterus sampai serviks (vagina posterior). Dinding vagina tersusun atas mukosa, muskularis, dan serosa. Lapisan mukosa terdiri dari sel-sel epitel squamosal. Perubahan pada mukosa memperlihatkan berbagai keadaan yang secara fungsional bergantung pada fase dari siklus birahi hewan tersebut. Betina dengan siklus reproduksi normal akan mengalami perubahan teratur pada sel epitel pembatas vagina. Perubahan tersebut disebabkan karena sekresi hormon oleh ovarium. (Akbar, 2010).

Dinding vagina tersusun oleh mukosa yang terdiri atas epitel gepeng berlapis tanpa lapisan tanduk dan memiliki lipatan mendatar (*rugae*). Pada bagian bawah epitel terdapat jaringan ikat padat yang disebut lamina propria, mengandung banyak serat elastin, limfosit, leukosit polimorfonuklir, serta nodulus limfatikus (Lesson, 1996). Membran basalis memisahkan antara jaringan epitel vagina dengan stroma. Pada bagian atas membran basalis terdapat lapisan sel-sel basal yang akan berdiferensiasi menjadi 5-6 lapis sel parabasal. Lapisan sel intermediet terdiri dari sel-sel besar yang masing-masing memiliki inti yang beretikulasi dan terdapat

vakuola glikogen dalam sitoplasma (Nalley, 2011). Secara keseluruhan, lapisan epitel vagina terdiri atas satu lapis sel basal kubus, beberapa lapis sel parabasal, dan beberapa lapis sel intermediet tipis (epitel gepeng berlapis). Usia dan kadar hormon estrogen menjadi faktor dalam mempengaruhi tingkat ketebalan lapisan epitel vagina, maturasi sel epitel, serta kandungan glikogen (Amran, 2010).



**Gambar 2.9** Histologi Vagina

Keterangan: LU = lumen, SqEP = stratified squamous epithelium, LaPr = lamina propria, MI = muscularis, BIVe = blood vessels, StCo = stratum corneum, StSp = stratum spinosum, StBa = stratum basale (Sumber: Conti, 2004).

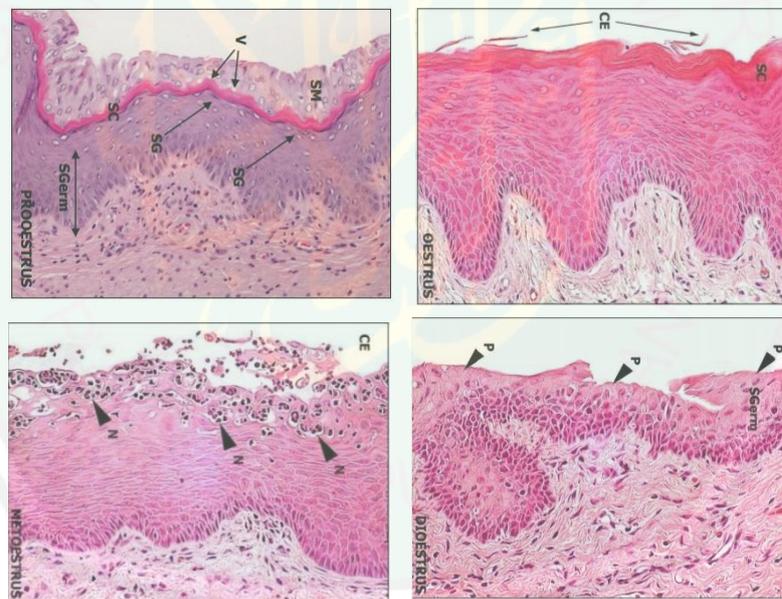
Sel skuamosa intermediet banyak ditemukan pada fase luteal akhir dan folikuler awal siklus haid, sedangkan sel superfisial banyak ditemukan saat ovulasi karena pengaruh tingginya kadar estrogen (Junquera dan Carnero, 1982). Sel superfisial dapat mengalami “*kornifikasi*” yang disebabkan karena adanya kandungan keratin. Selama masa reproduksi, proses diferensiasi sel-sel basal dan pengelupasan sel superfisial ke dalam lumen vagina berlangsung secara konstan (Nalley, 2011).

#### 2.8.4.1 Mekanisme Kerja Estrogen terhadap Proliferasi Epitel Vagina

Proliferasi epitel vagina secara langsung disebabkan karena ikatan antara estradiol 17- $\beta$  (E2) dengan estrogen reseptor  $\alpha$  (ER-  $\alpha$ ) pada epitel vagina sehingga merubah konformasi estrogen reseptor. Perubahan konformasi tersebut mengaktifkan ikatan antara estrogen dengan estrogen reseptor, sehingga menimbulkan interaksi dengan *site binding* pada sisi akseptor rantai DNA dan menyebabkan ekspresi gen meningkat. Peningkatan ekspresi gen hasil katalisis oleh enzim RNA *polymerase* juga menyebabkan peningkatan mRNA. Meningkatnya mRNA memicu peningkatan tRNA sehingga sintesis materi sel juga meningkat dan menyebabkan terjadinya aktivitas proliferasi sel epitel vagina dan ketebalan epitel vagina (Wang *et al.*, 1999; Buchanan *et al.*, 1998; Puspitadewi dan Sunarno, 2007).

Proses pengikatan secara tidak langsung juga dapat terjadi, yaitu melalui pengaktifan EGF (*Epidermal Growth Factor*) oleh estrogen dengan estrogen reseptor  $\alpha$  stroma. EGF teraktivasi berupa tirosin kinase yang terdapat pada epitel dan mengaktifkan protein kinase dalam sitoplasma sel. Protein kinase teraktivasi berupa *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) menjadi sinyal utama pengaktifan transkripsi dan translasi aktif sehingga terjadi sintesa protein yang diperlukan untuk mitosis sel-sel epitel. Mitosis sel epitel menyebabkan proliferasi sel epitel dan mempengaruhi peningkatan ketebalan epitel (Buchanan *et al.*, 1998; Cooke *et al.*, 1998; Kusmana dkk., 2007).

Penyebab lain yang dapat mempengaruhi ketebalan epitel vagina adalah melalui diferensiasi sel-sel epitel vagina. Diferensiasi dapat berikatan secara tidak langsung dengan RE- $\alpha$  pada sel stroma, juga dapat berikatan secara langsung dengan RE- $\alpha$  pada sel epitel. Belum ada penjelasan pasti mengenai mekanisme diferensiasi, namun diketahui bahwa diferensiasi epitel vagina terjadi karena proses proliferasi epitel. Diferensiasi sel dapat dilihat dari perubahan lapisan epitel vagina, seperti pada sel-sel parabasal berubah menjadi sel superfisial sehingga menjadikan peningkatan ketebalan pada epitel vagina (Buchanan *et al.*, 1998; Cooke *et al.*, 1998; Kusmana dkk., 2007).



**Gambar 2.10** Proliferasi Epitel Vagina Pada Siklus Estrus

Keterangan: Prooestrus: (SM=Stratum (lapisan) musifikasi, V=Lapisan musin vakoula sitoplasma, SC=Stratum korneum, SGerm= Stratum germinativum, SG=Stratum granulosum). Estrus (SC=Stratum korneum, CE=Sel epitel kornifikasi). Metoestrus (CE=Sel epitel kornifikasi, N=Leukosit atau sel polymorphonuclear). Dioestrus (P=bentukan sel epitel superfisial (mendekati musifikasi), N=Neutofil (leukosit)) (Buchanan *et al.*, 1998).

Epitel vagina sangat sensitif terhadap penurunan estrogen karena dapat menyebabkan penipisan epitel. Penipisan epitel vagina dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu secara langsung dan tidak langsung. Penipisan secara langsung disebabkan karena estrogen yang berikatan dengan reseptor estrogen tidak mampu merubah konformasi reseptor estrogen sehingga tidak terjadi interaksi dengan *site binding* pada sisi akseptor rantai DNA. Tidak terjadinya interaksi pada sisi akseptor rantai DNA menyebabkan gen tidak dikatalisis oleh enzim RNA *polymerase* dan menurunkan ekspresi gen. Penurunan ekspresi gen juga berimbas pada penurunan mRNA dan tRNA. tRNA yang menurun mengakibatkan sintesis materi sel juga menurun dan berakibat terjadinya penipisan sel epitel (Puspitadewi dan Sunarno, 2007).

Penipisan epitel vagina secara tidak langsung disebabkan karena ikatan antara estrogen dengan reseptor estrogen  $\alpha$  stroma. Pada kondisi hipoestrogen faktor parakrin EGF (*Epidermal Growth Factor*) berupa tirosin kinase tidak aktif sehingga tidak dapat mengaktifkan protein kinase berupa *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) dalam sitoplasma sel yang menjadi sinyal utama pengaktivasi transkripsi dan translasi. Tidak aktifnya proses transkripsi dan translasi menyebabkan tidak terjadinya sintesa protein yang diperlukan untuk mitosis sel-sel epitel sehingga menghentikan proliferasi sel epitel dan berdampak pada penipisan epitel vagina (Kusmana dkk, 2007). Penipisan epitel vagina akan mempengaruhi suplai aliran darah ke vagina, menurunnya elastisitas vagina, (Proverawati, 2010), vagina terasa kering, gatal, dan panas yang mengakibatkan hubungan seks menjadi sakit (Prawirohardjo, 2003).

#### 2.8.4.2 Indeks Maturasi (IM) Vagina

Indeks maturasi (IM) merupakan metode pengukuran secara kualitatif untuk mengetahui pengaruh hormon estrogen dengan mengacu pada perbandingan sel parabasal (PB) : sel Intermediet (I) : sel superfisial (I). IM dapat diamati melalui permukaan mukosa, uretra, serta vagina (Amran, 2010). Evaluasi maturasi sel dilakukan dengan menghitung jumlah sel parabasal, intermediet, dan sel superfisial. Jumlah sel parabasal dikalikan dengan 0, jumlah sel menengah dikalikan 0,5 dan jumlah sel superfisial dikalikan 1, sehingga didapatkan nilai maturasi sel. Jika dengan evaluasi mikroskopis sel superfisial ditemukan kurang dari 30% atau tidak sama sekali, itu berarti bahwa efek dari estrogen rendah (Immanuel, 2010). Untuk mengetahui pengaruh estrogen dan jumlah sel matur pada epitel vagina, dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

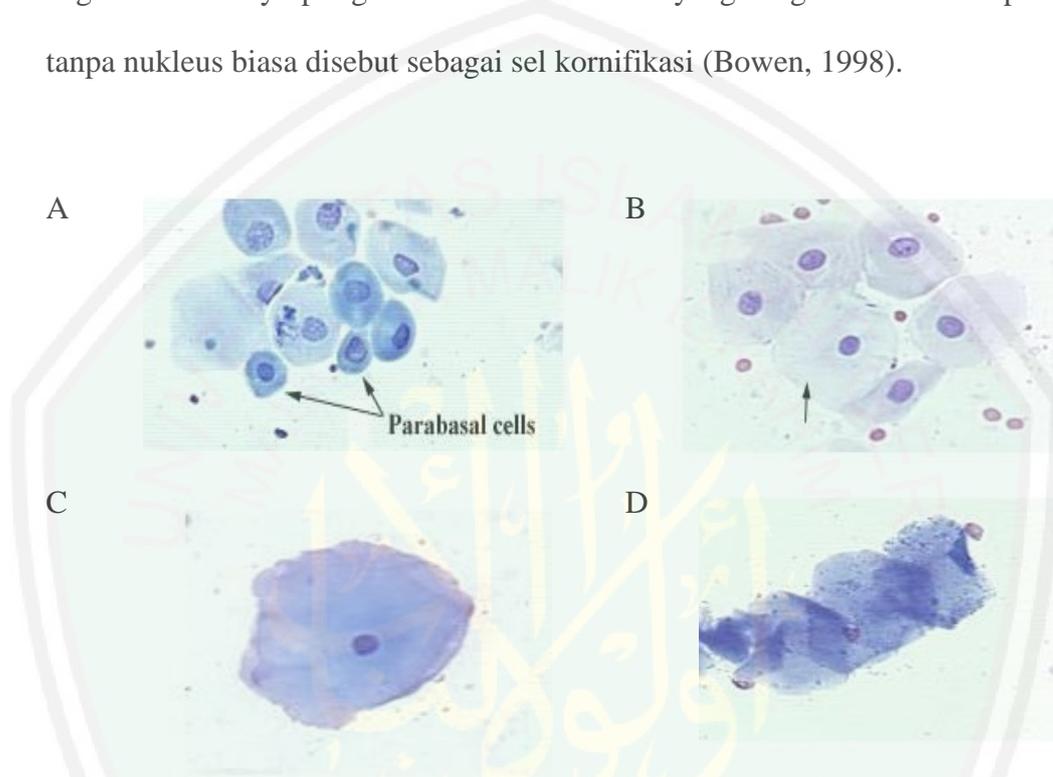
**Tabel 2.2** Indeks Maturasi Sel Epitel Vagina

Indeks Maturasi (%)	Keterangan
0 – 49	Efek estrogen rendah
50 – 64	Efek estrogen sedang
65 – 100	Efek estrogen tinggi

(Sumber: Immanuel, 2010)

Sel parabasal merupakan sel epitel terkecil yang terlihat pada apus vagina dan berbentuk bulat atau hampir bulat. Biasa ditemukan pada fase diestrus atau anestrus, tidak jarang juga selama fase proestrus awal dan tidak ada pada fase estrus. Sel intermediet bervariasi dalam ukuran dan bentuk, tetapi biasanya memiliki diameter dua sampai tiga kali dari sel parabasal. Sel intermediet dapat diklasifikasikan menjadi 1) intermediet kecil: bentuk hampir bulat atau oval dengan

nukleus besar yang menonjol, 2) intermediet besar: bentuk poligonal dengan sitoplasma kecil. Sel superfisial adalah sel terbesar yang terlihat pada apusan vagina. Bentuknya poligonal dan memiliki inti yang sangat kecil. Sel superfisial tanpa nukleus biasa disebut sebagai sel kornifikasi (Bowen, 1998).



**Gambar 2.11** Jenis Sel Epitel Vagina

Keterangan: A. sel parabasal, B. sel intermediet  
C. sel superfisial, D. sel kornifikasi (Bowen, 1998)

Indeks Maturasi mencerminkan status hormonal wanita. Pada fase luteal akhir dan folikuler awal siklus haid akan banyak ditemukan sel skuamosa intermediet. Sedangkan pada saat ovulasi akan banyak ditemukan sel superfisial. Nilai yang diperoleh dari pengamatan sitologi epitel vagina dikalkulasi dan disajikan dalam rasio PB:I:S. Kuatnya efek estrogen ditunjukkan dengan dominasi sel superfisial, sedangkan lemahnya efek estrogen ditunjukkan dengan dominasi sel parabasal (Amran, 2010).

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan tujuh perlakuan dan empat ulangan. Perlakuan yang digunakan adalah tikus normal, tikus kontrol negatif, tikus kontrol positif, tikus infertil yang diberi kombinasi ekstrak dengan tiga dosis berbeda, serta tikus infertil yang diberi jamu subur kandungan “jokotole”. Ekstraksi kombinasi bawang putih (*Allium sativum*), temu mangga (*Curcuma mangga*), dan jeringau (*Acorus calamus*) dilakukan dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 70%.

#### **3.2 Populasi dan Sampel Penelitian**

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) betina yang berumur  $\pm$  2-3 bulan, berat badan 100-150 g dari galur Wistar. Besar sampel yang digunakan adalah sekitar 28 ekor tikus yang dibagi menjadi 7 kelompok perlakuan, setiap kelompok perlakuan terdiri dari 4 ekor tikus sebagai ulangan.

#### **3.3 Variabel Penelitian**

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

##### **3.3.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas yang digunakan adalah normal (K-), kontrol positif (K+) (cisplatin 1 mg/kg BB), P1 (cisplatin dosis 5 ml + kombinasi ekstrak dosis 25 mg/kg BB), P2 (cisplatin dosis 5 ml + kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg BB), P3

(cisplatin dosis 5 ml + kombinasi ekstrak dosis 75 mg/kg BB), P4 (cisplatin dosis 5 ml + jamu subur kandungan dosis 75 mg/kg BB), dan P5 (cisplatin dosis 5 ml + kломifen sitrat dosis 0,9 mg/kg BB),

### 3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah lama fase estrus dan proliferasi epitel vagina tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang meliputi pengukuran indeks maturasi vagina melalui perhitungan sel parabasal, sel intemediet, dan sel superfisial serta pengukuran ketebalan epitel vagina.

### 3.3.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah jenis hewan coba yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar*, jenis kelamin betina, umur  $\pm$  2-3 bulan, berat 100-150 g, pakan BR1 10 g/hari dan minum secara *ad libitum*.

## 3.4 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli-September 2018 di Laboratorium Fisiologi Hewan, Hewan Coba dan Fisiologi Tumbuhan Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

## 3.5 Alat dan Bahan

### 3.5.1 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: kandang pemeliharaan hewan coba yang terbuat dari bak plastik dan ram kawat, tempat makan dan minum, spuit 1cc, alat pencekok oral (gavage) 16G, *cotton bud*, optilab, seperangkat alat bedah, wadah organ, timbangan analitik, *rotary evaporator*, *magnetic stirrer*, *beaker glass* 50 ml dan 500 ml, erlenmeyer 500 ml, kertas saring

Whattman, gelas ukur 10 ml, labu ukur 100 ml, corong gelas, pengaduk kaca, mikrotom, *hot plate*, *waterbath*, oven, pipet tetes, spatula, tube, serta mikroskop binokuler Nikon E 100.

### **3.5.2 Bahan Penelitian**

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Wistar* berat badan 100-150 g usia  $\pm$  2-3 bulan, pakan BR1, sekam, ekstrak dari bawang putih (*Allium sativum*), temu manga (*Curcuma manga*), dan rimpang jeringau jeringau (*Acorus calamus*) yang diperoleh dari Balai Materia Medika Kota Batu, jamu subur kandungan produksi PJ. Ribkah Maryam Jokotole, hCG dan PMSG, Na CMC (*Carboxy Methyl Cellulose*), aquades, NaCl, klorofom, formalin 10%, etanol p.a, parafin, klomifen sitrat, cisplatin, PBS, xylol, alkohol, hematoxylin dan eosin, serta pewarna giemsa.

## **3.6 Kegiatan Penelitian**

### **3.6.1 Persiapan Hewan Coba**

Sebelum dimulainya penelitian, terlebih dahulu disiapkan tempat pemeliharaan hewan coba yang terdiri atas kandang (bak plastik) dengan atap berupa kawat ram, tempat makan dan minum, serta sekam. Hewan coba diaklimatisasi selama satu minggu, diberi makan BR1 dan minum secara *ad libitum*.

### **3.6.2 Pembagian Kelompok Sampel**

Penelitian ini terdiri dari tujuh macam perlakuan. Jumlah sampel yang digunakan sebanyak 28 ekor tikus. Masing-masing kelompok perlakuan terdiri atas empat ekor tikus sebagai ulangan. Kelompok perlakuan dibagi sebagaimana berikut:

1. Kelompok 1 (perlakuan control negatif/K-): Tikus yang diberi perlakuan 0,5 ml Na CMC 0,5%.
2. Kelompok 2 (perlakuan kontrol positif/K+): Tikus yang diberi perlakuan cisplatin dosis 5 ml/kg BB + 0,5 ml Na CMC 0,5%.
3. Kelompok 3 (perlakuan 1): Tikus yang diberi perlakuan cisplatin dosis 5 ml/kg BB + kombinasi ekstrak dosis 25 mg/kg BB + 0,5 ml Na CMC 0,5%.
4. Kelompok 4 (perlakuan 2): Tikus yang diberi perlakuan cisplatin dosis 5 ml/kg BB + kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg BB + 0,5 ml Na CMC 0,5%.
5. Kelompok 5 (perlakuan 3): Tikus yang diberi perlakuan cisplatin dosis 5 ml/kg BB + kombinasi ekstrak dosis 75 mg/kg BB + 0,5 ml Na CMC 0,5%.
6. Kelompok 6 (perlakuan 4) : Tikus yang diberi perlakuan cisplatin dosis 5 ml/kg BB + jamu subur kandungan dosis 75 mg/kg BB + 0,5 ml Na CMC 0,5%.
7. Kelompok 7 (perlakuan 5): Tikus yang diberi perlakuan cisplatin dosis 5 ml/kg BB + klomifen sitrat dosis 0,9 mg/kg BB + 0,5 ml Na CMC 0,5%.

### 3.6.3 Preparasi Sampel Tumbuhan

Sampel yang digunakan adalah simplisia umbi bawang putih (*Allium sativum*), rimpang temu mangga (*Curcuma mangga*) dan rimpang jeringau (*Acarus calamus*) yang diperoleh dan dideterminasi di UPT. Materia Medika Batu. Masing-masing simplisia diekstraksi secara maserasi menggunakan pelarut etanol 70% dan dipekatkan dengan *rotary evaporator*.

### 3.6.4 Ekstraksi Simplisia dengan Metode Maserasi

Sebanyak 36 g serbuk umbi bawang putih, 36 g serbuk rimpang temu mangga dan 28 g serbuk rimpang jeringau dicampurkan dan dimasukkan ke dalam

erlenmeyer 500 ml lalu ditambahkan pelarut etanol 70% sebanyak 300 ml, kemudian direndam selama 24 jam. Selanjutnya disaring dengan kertas saring *Whatman* dan ampas yang diperoleh dimaserasi kembali dengan etanol 70%. Tahap tersebut dilakukan sebanyak 3 kali ulangan sampai filtratnya berwarna bening. Filtrat hasil maserasi dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C sampai didapatkan ekstrak pekat.

### **3.6.5 Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0,5%**

Sediaan larutan Na CMC 0,5% dibuat dengan memasukkan 500 mg Na CMC ke dalam 10 ml aquades panas, kemudian didiamkan selama 15 menit. Hasil yang terbentuk adalah sediaan berwarna bening dan berbentuk menyerupai jel. Selanjutnya diaduk hingga menjadi massa yang homogen dan diencerkan dalam labu ukur dengan aquadest hingga volume 100 ml.

### **3.6.6 Penyerentakan Siklus Birahi**

Pembuatan larutan PMSG 10 IU dilakukan dengan cara melarutkan PMSG 1000 IU pada aquabides sebanyak 5ml (200 IU/ml). Diambil 1 ml dan ditambah 3 ml aquabides (50 IU/ml). Disuntikkan ke tikus sebanyak 0,2 ml (10 IU) secara intraperitoneal. Pembuatan larutan HCG 10 IU dilakukan dengan cara melarutkan HCG 1500 IU menggunakan aquabides sebanyak 5 ml (300 IU/ml). Diambil 1 ml dan diencerkan dengan aquades sebanyak 5 ml (50 IU/ml). Disuntikkan ke tikus sebanyak 0,2 ml (10 IU) secara interperitoneal. Penyerentakan dilakukan dengan memberikan PMSG dan HCG pada tikus betina yang akan digunakan. Pemberian PMSG sebanyak 10 IU/ 150 g BB, dan pemberian HCG sebanyak 10 IU/150 g BB

dilakukan 48 jam setelah pemberian PMSG (Widjiati, 2015), secara intraperitoneal. Setelah pemberian hormon tersebut di cek siklus birahi 17 jam kemudian.

### **3.6.7 Pemeriksaan Siklus Estrus Melalui Apusan Vagina**

Pemeriksaan siklus estrus diawali dengan membuat preparat apusan vagina yang dilakukan setiap hari pada pukul 06.00-07.00 WIB dan 18.00-19.00 WIB. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan *cotton bud* yang dibasahi dengan larutan NaCl, secara perlahan dimasukkan ke dalam vagina tikus betina dengan sudut  $\pm 45^\circ$  dan diulas searah sebanyak 1-2 kali putaran. Hasil dioleskan pada gelas objek dan dikeringkan pada suhu kamar. Setelah kering, apus vagina dimasukkan ke dalam larutan etanol 10% untuk difiksasi selama 3 menit, kemudian diangkat, dicuci dengan air mengalir dan dikeringkan. Apusan vagina dimasukkan ke dalam larutan giemsa selama 15 menit lalu diangkat dan dibilas dengan air yang mengalir dan dikeringkan (Sjahfirdi, 2013). Preparat apusan vagina kemudian diamati menggunakan mikroskop yang tersambung dengan aplikasi optilab perbesaran 10 $\times$  dan 40 $\times$ . Siklus estrus dapat ditentukan dengan mengamati perbandingan sel epitel berinti, sel epitel menanduk (kornifikasi), dan leukosit pada hasil apusan vagina (Sitasiwi, 2009).

### **3.6.8 Penentuan Dosis Cisplatin**

Penentuan dosis pemberian cisplatin yang berfungsi untuk membuat tikus putih model infertil mengacu pada sediaan obat cisplatin produksi PT. Kalbe Medica. Hasil perhitungan adalah sebagai berikut:

Cisplatin tersedia dalam bentuk vial dengan komposisi 100 mg/100 ml. Pemberian dilakukan secara injeksi intraperitoneal dengan hitungan 5 mg/kg BB (Altuner, 2013).

### 3.6.9 Penentuan Dosis Perlakuan

Penentuan dosis perlakuan mengacu pada aturan minum Jamu Subur Kandungan produksi PJ. Ribkah Maryam Jokotole. Hasil perhitungan adalah sebagai berikut:

Dosis Jamu Subur Kandungan untuk manusia adalah 4000mg/70 kgBB

Faktor konversi manusia ke tikus = 0,018 (Laurence, 1964)

Dosis pada tikus dengan BB 150 g = 4000 x 0,018

= 72 mg/kg BB

= 75 mg/kg BB

Dosis yang digunakan terdiri dari dosis yang mengacu pada penelitian sebelumnya (Shofiyyah, 2017) yang terdiri dari 3 dosis dengan interval 25 mg/kg BB. Sehingga kemudian dosis diturunkan dan dinaikkan menjadi 50 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB.

### 3.6.10 Penentuan Dosis Kломifen Sitrat

Penentuan dosis kломifen sitrat mengacu pada aturan minum obat Blesifen produksi PT. Sande Farma. Hasil perhitungan adalah sebagai berikut:

Dosis kломifen sitrat untuk manusia adalah 50 mg/70 kgBB.

Faktor konversi manusia ke tikus = 0,018 (Laurence, 1964)

Dosis untuk tikus BB 150 g = 50 mg x 0,018

= 0,9 mg/kg BB

Dosis pemberian klomifen sitrat pada tikus didapat sebesar 0,9 mg/kg BB/hr.

### **3.6.11 Pemberian Perlakuan**

Langkah pertama yaitu tikus putih diinduksi cisplatin secara intraperitoneal. Pemberian cisplatin dilakukan satu kali dan rentang jarak pemberian perlakuan adalah 10 hari (Akunna, 2017). Tikus infertil dapat diketahui melalui pemeriksaan apus vagina yang menunjukkan fase diestrus, terjadinya fase birahi dengan gejala klinis anestrus, serta birahi pendek (Ningtyas, 2017). Selanjutnya tikus diberi kombinasi ekstrak. Pemberian kombinasi ekstrak dapat dilakukan secara oral atau diberikan langsung dengan cara dicekok menggunakan sonde lambung. Pemberian ekstrak kombinasi dilakukan setiap hari pada pukul 09.00 pagi selama 15 hari atau selama 3 kali siklus estrus.

### **3.6.12 Teknik Pengambilan Data**

Pengambilan data siklus estrus menggunakan apusan vagina dilakukan setiap hari selama 15 hari dimulainya perlakuan, meliputi pengamatan sitologi komposisi dan persentase jumlah sel dalam siklus estrus. Jumlah dari sel parabasal, intermediet, dan superfisial dihitung untuk evaluasi maturasi vagina. Selain itu, lama terjadinya fase estrus juga diamati. Hasil yang diperoleh kemudian dibandingkan antar kelompok perlakuan.

Pengambilan sampel vagina dilakukan setelah pemberian perlakuan selama 15 hari. Tikus dimatikan dengan cara dislokasi leher dan dilakukan pembedahan secara vertikal dari arah abdomen posterior dengan membuka daerah rongga perut dan rongga dada. Organ vagina diambil kemudian difiksasi dalam larutan formalin 10%. Selanjutnya dipersiapkan untuk pembuatan preparat histologi.

### 3.7 Analisis Data

Data hasil apusan vagina dianalisis secara deskriptif untuk menentukan komposisi dan persentase jumlah sel dalam siklus estrus selama 15 hari perlakuan. Data lama fase estrus tikus pada setiap kelompok perlakuan dianalisis dengan menggunakan ANOVA, dan jika terdapat perbedaan yang nyata dilanjutkan dengan uji lanjut (Nursyah, 2012).

Data indeks maturasi diperoleh dengan cara menghitung jumlah sel parabasal (PB), sel intermediet (I), dan sel superfisial (F) serta ditampilkan dalam rasio PB:I:S. Evaluasi maturasi sel dihitung di bawah mikroskop dengan menghitung jumlah dari sel parabasal, intermediet, dan superfisial dalam satu pandang. Hal ini diulang hingga delapan lapang pandang dalam satu preparat. Jumlah sel parabasal kemudian dikalikan 0, sel intermediet dikalikan 0,5, dan jumlah sel superfisial dikalikan 1. Ketiganya lalu dijumlah, diperoleh hasil untuk jumlah sel yang matur (Immanuel, 2010). Tabel Indeks Maturasi dapat dilihat pada tabel 2.5.

Gambar histologis yang telah difoto dengan OptiLab kemudian diukur ketebalannya menggunakan aplikasi *Image Raster* dimulai dari tepi lumen epitel vagina. Hal ini diulang sampai delapan kali lapang pandang pada gambar preparat tiap kelompok perlakuan. Data tebal epitel vagina dan data indeks maturasi setiap perlakuan kemudian dianalisis dengan SPSS menggunakan uji normalitas, uji homogenitas, lalu dilanjutkan dengan uji ANOVA. Jika hasil analisis bermakna ( $p < 0,05$ ) maka dilanjutkan dengan uji lanjut guna mengetahui beda antar setiap kelompok perlakuan.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Pengaruh Kombinasi Ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* Terhadap Lama Fase Estrus Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Cisplatin

Fase estrus adalah fase dimana tikus betina dapat atau mau didekati pejantan karena pengaruh hormon estrogen yang meningkat dan suplai darah ke vagina bertambah sehingga epitel vagina mengalami kornifikasi dengan cepat (Tolihere, 1985). Pengukuran lama fase estrus tikus (*Rattus norvegicus*) betina dilakukan melalui pengamatan apusan vagina sesudah pemberian cisplatin dan dilakukan selama 15 hari masa perlakuan. Adapun hasil rata-rata lama fase estrus tikus dapat dilihat pada tabel 4.1.

**Tabel 4.1** Data Hasil Rata-rata Lama Fase Estrus Tikus yang Dipengaruhi Beberapa Perlakuan

Perlakuan	Rata-Rata Lama Estrus Tikus (Jam) $\pm$ SD
K-	14,5 $\pm$ 9,15
K+	13 $\pm$ 5,03
P1	12 $\pm$ 3,42
P2	20 $\pm$ 8,00
P3	13,5 $\pm$ 5,00
P4	20 $\pm$ 7,30
P5	17 $\pm$ 9,02

Hasil rata-rata lama estrus yang diperoleh selanjutnya diuji normalitas data menggunakan uji *Lavene* dan uji homogenitas menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Hasilnya, data rata-rata lama fase estrus tikus berdistribusi normal dan

homogen ( $p > 0.05$ ) sebagaimana disajikan pada lampiran 2. Selanjutnya dilakukan analisis data dengan *One Way ANOVA* tentang pengaruh kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau terhadap lama fase estrus tikus betina dengan taraf signifikansi 5%.

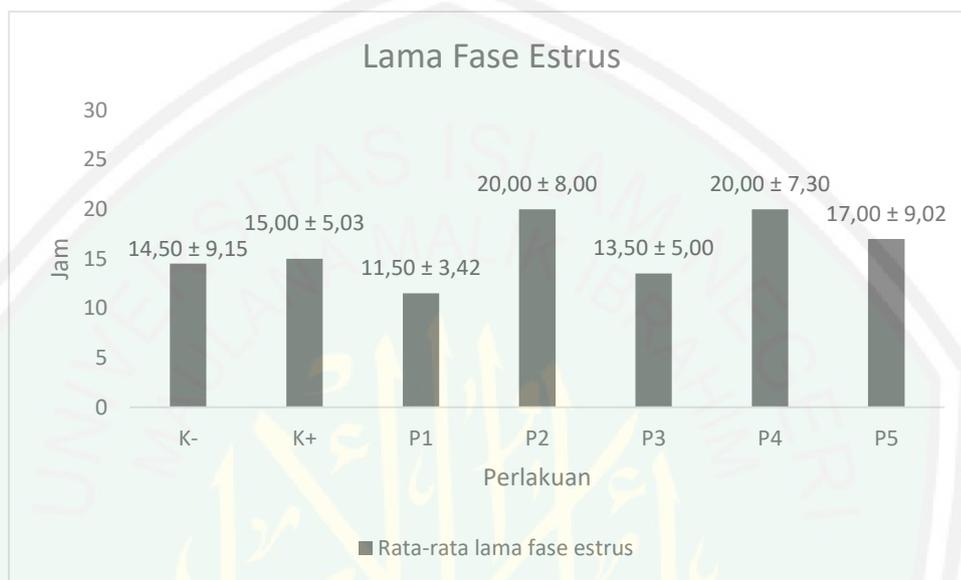
**Tabel 4.2** Ringkasan ANOVA Lama Fase Estrus Tikus Setelah Perlakuan

Sumber Variasi	db	JK	KT	F-hit	F tabel	
					5%	1%
Perlakuan	6	249,71	41,62	0,809	2,573	3,812
Galat	21	1081,00	51,48			
Total	27	1330,71				

Keterangan: Nilai signifikansi F hitung < F tabel

Berdasarkan tabel 4.2 di atas dapat diketahui bahwa F hitung < F tabel 5%, sehingga  $H_0$  diterima dan  $H_1$  ditolak. Dengan begitu, maka tidak dapat dilakukan uji lanjut terhadap data tersebut. Hasil yang sama juga ditunjukkan pada analisa menggunakan SPSS 16 sebagaimana disajikan pada lampiran 2. Meskipun pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau menunjukkan perbedaan rata-rata lama fase estrus antar kelompok perlakuan, namun secara uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan. Hasil penelitian oleh Medubi (2017) juga menunjukkan hasil yang tidak signifikan terhadap pengukuran fase estrus yang disebabkan karena paparan stress, namun signifikan pada fase diestrus. Menurut Mandl (1951), durasi fase estrus lebih konstan bila dibandingkan dengan fase diestrus yang akibatnya memiliki pengaruh yang lebih besar pada variabilitas seluruh siklus. Perbedaan panjang seluruh siklus pada hewan yang berbeda adalah karena variasi durasi diestrus, sedangkan durasi fase estrus adalah kurang lebih konstan.

Berikut grafik yang menunjukkan tingkat rata-rata lama fase estrus tikus pada semua kelompok setelah pemberian cisplatin dan beberapa perlakuan:



**Gambar 4.1.** Diagram Rata-rata Lama Fase Estrus Tikus

Keterangan: K(-) = Normal, K (+) = Cisplatin, P1 = Cisplatin + Ekstrak 50 mg, P2 = Cisplatin + Ekstrak 75 mg, P3 = Cisplatin + Ekstrak 100 mg, P4 = Cisplatin + jamu 75 mg, P5 = Cisplatin + Kломifen Sitrat.

Hasil yang diperoleh dari rata-rata lama fase estrus menunjukkan bahwa P1 mengalami rata-rata lama estrus terendah, yaitu  $\pm 12,5$  jam. Selanjutnya pada kelompok K+ (Cisplatin) rata-rata fase estrus terjadi selama  $\pm 13$  jam. Dan pada kelompok P3 rata-rata lama estrus berlangsung  $\pm 13,5$  jam. Ketiga kelompok tersebut mengalami lama estrus lebih pendek dibandingkan dengan kelompok normal (K-) yaitu  $\pm 14,5$  jam. Kelompok P5 mengalami rata-rata lama fase estrus yaitu  $\pm 17$  jam. Kelompok P2 dan P4 menunjukkan rata-rata lama estrus yang sama yaitu  $\pm 20$  jam. Secara keseluruhan, rata-rata lama estrus pada semua kelompok perlakuan mengalami pemanjangan melebihi durasi kelompok normal (K-) yaitu 12

jam menurut Paccola (2013) namun tidak mencapai lama estrus normal menurut Westwood (2008), Mandl (1951), dan Abiodun (2012) yaitu selama 25-27 jam.

Kelompok K+ mengalami lama waktu estrus yang lebih pendek dibandingkan kelompok normal, yaitu  $\pm 13$  jam. Hal ini dikarenakan cisplatin menyebabkan stres oksidatif pada jaringan ovarium (Altuner, 2013). Selain itu Nalbandov (1990) menyatakan bahwa panjang pendek suatu siklus estrus dikendalikan oleh sistem hormonal reproduksi melalui poros hipotalamus-hipofisis-ovarium. Jika terjadi perubahan pada lama siklus estrus, maka perubahan tersebut menunjukkan telah terjadi gangguan pada mekanisme pengendalian poros hipotalamus tersebut.

Hasil pada kelompok P3 dengan perlakuan dosis 100 mg/kg BB juga menunjukkan lama fase estrus lebih pendek dibandingkan kelompok normal yaitu  $\pm 13,5$  jam. Demikian juga pada kelompok P1 dosis 50 mg/kg BB lama fase estrus lebih pendek dibandingkan kelompok normal dengan waktu  $\pm 12,5$  jam. Penurunan lama fase estrus oleh kelompok P1 dapat disebabkan karena pemberian dosis yang rendah dan kurangnya waktu pemberian perlakuan sehingga tidak dapat mencapai lama estrus normal. Demikian juga pada kelompok P3 yang menunjukkan lama fase estrus lebih pendek dibandingkan kelompok normal dapat disebabkan karena pemberian dosis yang tinggi sehingga mengakibatkan penurunan ekspresi reseptor estrogen. Khairiah (2014) dalam penelitiannya menjelaskan bahwa fitoestrogen dapat menurunkan ekspresi RE- $\alpha$  dan RE- $\beta$  baik dilihat dari dosis maupun waktu. Dosis yang tinggi dan waktu yang singkat sangat berpengaruh dalam menurunkan ekspresi RE- $\alpha$  dan RE- $\beta$ .

Cisplatin memicu terjadinya gangguan fertilitas melalui stress oksidatif pada jaringan ovarium (Altuner, 2013). Aydilek *et al* (2014) menjelaskan bahwa stress oksidatif meningkat selama masa folikuler dalam siklus estrus dengan nilai Status Total Oksidatif (TOS), Status Antioksidan Total (TAS) dan Parameter Stres Oksidatif (OSI) meningkat selama fase estrus. Pada kondisi tersebut kerusakan akibat radikal bebas dapat diminimalkan dengan pemberian antioksidan (Dharma, 2012). Oleh karena itu kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau yang mengandung aktivitas antioksidan diduga dapat menekan stress oksidatif yang ditunjukkan dengan meningkatnya lama estrus hingga melebihi lama waktu kelompok normal (K-) seperti pada kelompok P2. Namun peningkatan lama estrus tersebut tidak menunjukkan perbedaan signifikan dikarenakan durasi fase estrus yang cenderung lebih konstan bila dibandingkan dengan fase diestrus (Mandl, 1951).

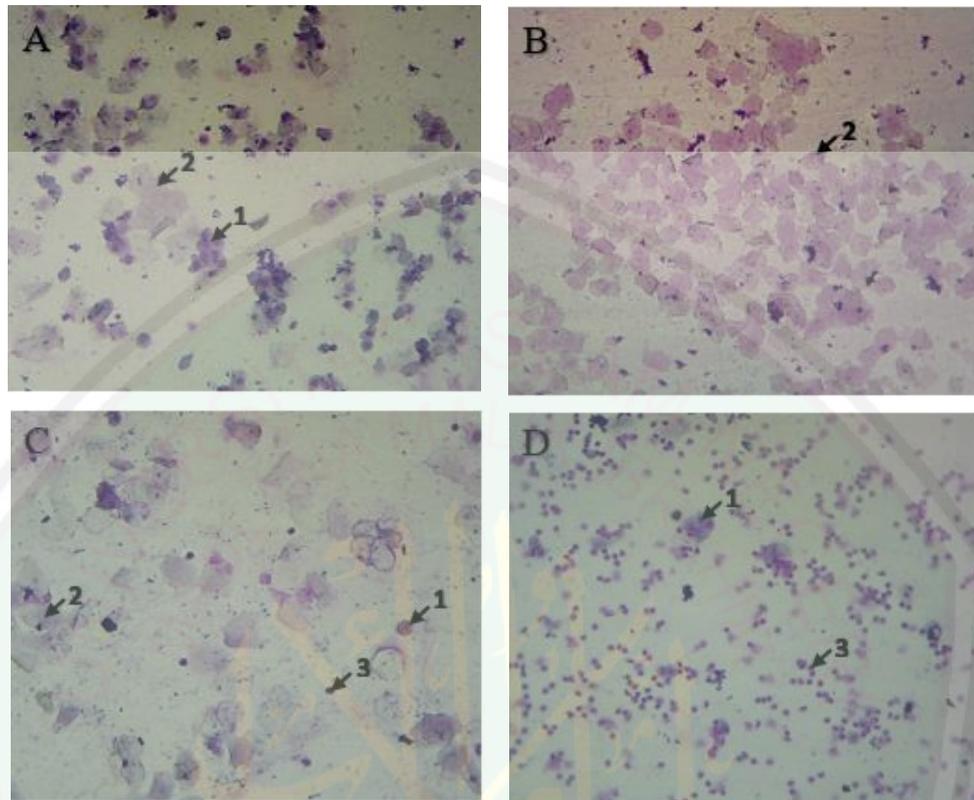
Kombinasi bawang putih, temu mangga, dan jeringau berpotensi untuk obat fertilitas karena juga memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dan dapat dikatakan berasal dari keberadaan kandungan steroids, fenol, tannin, flavonoid, glikosida, diterpene, triterpen dan alkaloid pada *A. calamus*, juga kandungan steroids, flavonoid, glikosida, diterpene, triterpen dan alkaloid pada *A. sativum*, dan juga adanya terpenoids sebagai senyawa utama yang terdapat pada *C. mangga* (Ahmad, 2015).

Fase estrus ditandai dengan ditemukannya sel epitel berukuran besar dan dominansi sel kornifikasi pada apus vagina, yang pada estrus akhir telah berkurang ketika leukosit muncul (Marcondes, 2002; Westwood, 2008). Lama fase estrus pada

tikus normal dapat berlangsung selama 12 jam (Paccola, 2013) ataupun 25-27 jam (Westwood, 2008; Mandl, 1951; Abiodun, 2012). Pemanjangan fase estrus pada tikus mempunyai implikasi yang penting pada reproduksi karena berpotensi dalam hal fertilitas dengan waktu kawin yang panjang (Tou *et al.*, 2003).

Salisbury & Van Demark (1985) menyatakan bahwa pemanjangan lama fase estrus mengindikasikan adanya peningkatan pertumbuhan dan pematangan folikel ovarium karena secara normal aktivitas estrus tidak akan terjadi sebelum folikel yang bertumbuh dan matang terlihat di dalam ovarium. Pemanjangan fase estrus memberikan peluang lebih banyak folikel matang dan mensekresi estrogen sehingga betina dapat menerima perkawinan yang lebih frekuen dari hewan jantan. Sehingga dalam hal ini pemanjangan fase estrus pada kelompok P2, P4, dan P5 dibandingkan kelompok normal adalah menguntungkan dan potensial dalam segi fertilitas.

Pada mamalia, siklus reproduksi disebut dengan siklus estrus. Siklus estrus terdiri dari empat fase yakni fase proestrus, fase estrus, fase metestrus dan fase diestrus. Perubahan setiap fase pada siklus estrus dapat diamati dengan metode ulas vagina (Yatim, 1994). Ulas vagina dilakukan untuk mengetahui kenampakan setiap fase dan ciri-ciri dari fase estrus. Sediaan ulasan yang telah diwarnai dengan pewarna Giemsa selanjutnya diamati menggunakan mikroskop binokuler Nikon E dengan bantuan optiLab dan komputer. Hasil ulasan setiap fase dalam siklus estrus yang diperoleh setelah pemberian cisplatin dan perlakuan kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau berupa fase proestrus, estrus, metestrus, dan diestrus dapat dilihat pada gambar 4.2 berikut.



**Gambar 4.2** Hasil Pemeriksaan Setiap Fase Pada Siklus Estrus (pewarna Giemsa)

Keterangan: 1. Sel epitel berinti, 2. Sel epitel kornifikasi, 3. Leukosit. Fase pada siklus estrus terdiri atas (A) proestrus, (B) Estrus, (C) Metestrus dan (D) Diestrus. Perbesaran 100x

Gambar 4.2 menunjukkan ciri-ciri yang terdapat pada setiap fase dalam siklus estrus yang diperoleh dari ulasan vagina. Gambar A adalah fase proestrus yang ditandai dengan munculnya sel epitel berinti dan sel kornifikasi. Gambar B adalah fase estrus yang ditunjukkan dengan dominansi sel epitel kornifikasi. Gambar C adalah fase metestrus yang ditandai dengan munculnya tiga jenis sel yang berbeda, yakni sel epitel berinti, sel epitel kornifikasi dan adanya sel leukosit. Gambar D adalah fase diestrus ditandai dengan adanya dominansi sel leukosit dan sedikit epitel berinti. Fase estrus adalah fase dimana tikus betina dapat atau mau didekati pejantan karena pengaruh hormon estrogen yang meningkat dan suplai darah ke

vagina bertambah sehingga epitel vagina mengalami kornifikasi dengan cepat (Tolihere, 1985).

Pada mamalia, siklus reproduksi disebut dengan siklus estrus. Siklus estrus terdiri dari empat fase yakni fase proestrus, fase estrus, fase metestrus dan fase diestrus. Perubahan setiap fase pada siklus estrus dapat diamati dengan metode ulas vagina (Yatim, 1994). Setiap fase dalam siklus estrus memiliki panjang fase yang berbeda-beda. Pada tikus, fase proestrus berlangsung selama 12-14 jam, fase estrus 12- 27 jam, metestrus 6-21 jam, dan diestrus selama 35-57 jam (Westwood, 2008; Paccola, 2013; Abiodun, 2012). Dalam prakteknya, pemeriksaan sitologi ulasan vagina ini sering digunakan untuk menentukan siklus estrus dan waktu inseminasi yang terbaik (Najamudin, 2010).

Pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau memberikan perbedaan terhadap lama fase estrus tikus yang diinduksi cisplatin. Hal tersebut dapat terjadi karena aktivitas antioksidan serta kandungan fitoestrogen. Baik bawang putih, temu mangga, dan jeringau memiliki banyak senyawa aktif diantaranya triterpenoid, saponin, steroid, fenol, alkaloid, dan isoflavon atau flavonoid. Struktur isoflavon sangat mirip dengan estrogen. Kehadiran dua cincin fenolik dalam isoflavon memungkinkan senyawa ini berikatan dengan reseptor estrogen. Isoflavon mengerahkan efek estrogenik pada sejumlah organ target yang memiliki ER  $\alpha$  dan atau ER  $\beta$  (Kim, 2012).

Mekanisme kerja ekstrak yang mengandung fitoestrogen adalah melalui mekanisme genomik secara langsung. Mekanisme secara langsung yaitu fitoestrogen langsung berikatan dengan reseptor estrogen (ER) dan mempengaruhi

transkripsi gen, sehingga dapat menimbulkan efek seperti estrogen (efek estrogenik) (Lusiana, 2017). Cunningham (2007) menyatakan bahwa reseptor estrogen dalam jaringan tubuh terdiri dari 2 macam, yaitu reseptor alfa (RE  $\alpha$ ) dan reseptor beta (RE  $\beta$ ) dengan tempat distribusi yang berbeda. Reseptor  $\alpha$  lebih banyak terdistribusi pada jaringan penyusun organ reproduksi. Vagina merupakan salah satu organ reproduksi, sehingga reseptor estrogen yang terdapat di vagina adalah reseptor alfa (RE  $\alpha$ ).

Fase estrus adalah fase birahi hewan coba dimana folikel siap untuk diovulasikan. Apusan vagina pada tikus yang mengalami fase estrus menunjukkan dominasi sel epitel bertanduk (kornifikasi). Hal ini seperti yang dipaparkan oleh Kumar (2005) bahwa konsentrasi estrogen yang tinggi pada saat estrus mengakibatkan penebalan dinding vagina dan mengakibatkan sel-sel epitel mengalami pertandukan dan terlepas dari dinding epitel vagina. Sel-sel pertandukan terlihat dominan pada hasil ulas vagina. Pengamatan fase estrus yang ditunjukkan oleh dominansi sel kornifikasi memperoleh hasil bahwa kelompok P2, P4, dan P5 mengalami pemanjangan lama fase estrus melebihi kelompok normal (K-), meskipun secara uji statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

#### **4.2 Pengaruh Kombinasi Ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* Terhadap Indeks Maturasi Vagina Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Cisplatin**

Perkembangan dan kemampuan ovarium untuk menghasilkan hormon estrogen dapat dilihat secara tidak langsung melalui efek estrogen yang dihasilkan terhadap perubahan sitologi epitel vagina. Estrogen menyebabkan peningkatan mitosis dan proliferasi sel-sel epitel dan proses pertandukan pada sel-sel epitel

permukaan (Astirin dan Mutmainah, 2002). Indeks maturasi inilah yang digunakan sebagai pengukuran secara kualitatif untuk mengetahui pengaruh hormon estrogen dengan mengacu pada perbandingan sel parabasal (PB) : sel Intermediet (I) : sel superfisial (I) (Amran, 2010). Adapun hasil rata-rata indeks maturasi tikus dapat dilihat pada tabel 4.2.

**Tabel 4.3** Hasil Rata-Rata Indeks Maturasi Sel Epitel Vagina Setelah Perlakuan

Perlakuan	Rata-Rata IM Epitel Vagina $\pm$ SD
K-	51,49 $\pm$ 1,96
K+	39,02 $\pm$ 3,95
P1	23,94 $\pm$ 3,15
P2	66,06 $\pm$ 0,64
P3	35,53 $\pm$ 5,23
P4	53,77 $\pm$ 1,62
P5	52,20 $\pm$ 2,90

Berdasarkan tabel 4.3 tersebut, menunjukkan bahwa rata-rata pemberian perlakuan memberikan hasil yang berbeda pada tiap kelompok. Tikus normal (K-) hanya diberi larutan Na CMC 0,5%, sedangkan K+ adalah tikus yang diberi cisplatin + 0,5 ml Na CMC 0,5%. Perlakuan 1 (P1) adalah tikus yang diberi cisplatin + ekstrak kombinasi 50 mg/kg BB. Perlakuan 2 (P2) adalah tikus yang diberi perlakuan cisplatin + ekstrak kombinasi 75 mg/kg BB. Perlakuan 3 (P3) yakni tikus yang diberi cisplatin + ekstrak kombinasi 100 mg/kg BB. Perlakuan 4 (P4) adalah tikus dengan perlakuan cisplatin + jamu 75 mg/kg BB. Perlakuan 5 (P5) yaitu tikus yang diberi perlakuan cisplatin + klomifen sitrat 0,9 mg/kg BB.

Hasil rata-rata indeks maturasi epitel vagina tersebut selanjutnya dianalisa homogenitasnya menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* dan uji *Lavene* untuk

menguji normalitas data. Hasilnya, data terdistribusi secara homogen dan normal dengan nilai  $p > 0,05$ . Sebagaimana dapat dilihat pada lampiran 3. Selanjutnya dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk memastikan pengaruh yang dihasilkan terhadap indeks maturasi epitel vagina.

**Tabel 4.4** Ringkasan ANOVA Indeks Maturasi Vagina Tikus Setelah Perlakuan

Sumber Variasi	db	JK	KT	F-hit	F tabel	
					5%	1%
Perlakuan	6	4705,072	784,179	80,578	2,573	3,812
Galat	21	204,371	9,732			
Total	27	4909,443				

Keterangan: Indeks maturasi vagina F hitung  $>$  F tabel artinya terdapat perbedaan nyata antara perlakuan dengan kontrol

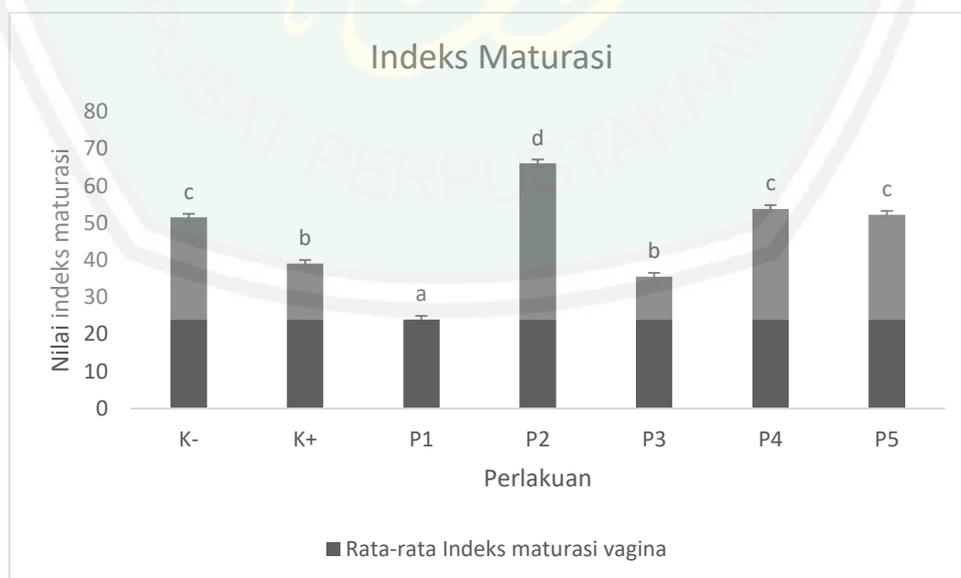
Data hasil analisa anova tunggal pada tabel 4.4 menunjukkan F hitung  $>$  F tabel 5% pada perhitungan indeks maturasi sel epitel vagina yang berarti bahwa pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau memberikan pengaruh terhadap indeks maturasi vagina. Selanjutnya dilakukan uji lanjut menggunakan BNJ (Beda Nyata Jujur) 5%, maka diperoleh hasil notasi sebagaimana disajikan pada tabel berikut:

**Tabel 4.5** Pengaruh Pemberian Beberapa Perlakuan Terhadap Indeks Maturasi Epitel Vagina

Perlakuan	IM Epitel Vagina (%) ± SD	Notasi	Keterangan	Sumber
P1	23,94 ± 3,15	a	Efek estrogen rendah	Immanuel, 2010
P3	35,53 ± 5,23	b	Efek estrogen rendah	Immanuel, 2010
K+	39,02 ± 3,95	b	Efek estrogen rendah	Immanuel, 2010
K-	51,49 ± 1,96	c	Efek estrogen sedang	Immanuel, 2010
P5	52,20 ± 2,90	c	Efek estrogen sedang	Immanuel, 2010
P4	53,77 ± 1,62	c	Efek estrogen sedang	Immanuel, 2010
P2	66,06 ± 0,64	d	Efek estrogen tinggi	Immanuel, 2010

Keterangan: Huruf *superscript* yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata antara perlakuan dan kontrol ( $p < 0,05$ ).

Berikut grafik yang menunjukkan tingkat rata-rata indeks maturasi vagina tikus pada semua kelompok setelah pemberian cisplatin dan beberapa perlakuan:



**Gambar 4.3** Diagram Rata-rata Indeks Maturasi Vagina

Berdasarkan gambar 4.3 diketahui bahwa kelompok P1 menunjukkan hasil terendah dan berbeda nyata dari semua kelompok perlakuan dengan rata-rata indeks maturasi 23,94%. Hal ini dapat dikarenakan pemberian dosis yang rendah dan kurangnya lama waktu perlakuan. Khairiah (2014) menyatakan bahwa fitoestrogen dapat menurunkan ekspresi RE- $\alpha$  dan RE- $\beta$  baik dilihat dari dosis maupun waktu. Dosis yang tinggi dan waktu yang singkat sangat berpengaruh dalam menurunkan ekspresi RE- $\alpha$  dan RE- $\beta$ . Selain itu juga dapat disebabkan karena antioksidan yang terkandung dalam P1 tidak mampu untuk mencapai pengaruh optimal karena penggunaan dosis yang rendah. Sebagaimana menurut Muchtaromah *et al.* (2017) bahwa aktivitas antioksidan akan meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi yang diberikan.

Nilai indeks maturasi vagina pada tikus normal (K-) adalah 51,49%, yang berarti bahwa efek estrogen terhadap epitel vagina tikus sedang. Penurunan efek estrogen ditunjukkan oleh kelompok K+ dengan indeks maturasi 39,02%. Hal ini berarti bahwa pemberian cisplatin dapat mengurangi ketersediaan kadar estrogen sehingga berdampak pada rendahnya indeks maturasi epitel. Selain itu kelompok P3 juga menunjukkan notasi hitung yang sama kelompok K+ yang berarti bahwa efek estrogen rendah dengan rata-rata indeks maturasi 35,53%. Hal tersebut dapat dikarenakan hormon estrogen endogen dalam tubuh yang masih tinggi, karena fitoestrogen dapat berperan sebagai antagonis maupun agonistik estrogen, salah satu penyebabnya yaitu kadar estrogen endogen dalam tubuh. Kim (2012) menjelaskan bahwa fitoestrogen terbukti dapat menjadi agonistik atau antagonis estrogen bergantung pada konsentrasinya sendiri maupun konsentrasi estrogen

lingkungan. Hal ini tidak berbeda dengan kemampuan antioksidan dalam konsentrasi tinggi. Muchtaromah *et al.* (2017) menjelaskan bahwa kemampuan antioksidan mulai melemah dalam konsentrasi besar karena terkait dengan laju oksidasi.

Kelompok P4 menunjukkan efek estrogen sedang dengan indeks maturasi 53,77%. Selanjutnya pada kelompok P5 juga menunjukkan efek estrogen sedang dengan indeks maturasi 52,20%. Kedua kelompok perlakuan tersebut memiliki rata-rata indeks maturasi lebih tinggi dibandingkan kelompok normal (K-) sehingga terbilang cukup meningkatkan efek estrogen menjadi taraf sedang, meskipun dengan kelompok kontrol menunjukkan notasi hitung yang sama.

Efek estrogen tinggi ditunjukkan pada kelompok P2 yaitu sebanyak 66,06%. Hal ini menunjukkan bahwa estrogen pada tikus kelompok P2 dengan kombinasi ekstrak 75 mg/kg BB berefek tinggi terhadap maturasi epitel vagina. Dosis yang optimal untuk meningkatkan efek estrogen terhadap proliferasi (indeks maturasi) epitel vagina adalah dosis 75 mg/kg BB. Hal ini dapat dikarenakan adanya pengaruh pemberian fitoestrogen yang dibawa oleh ketiga kombinasi tanaman tersebut. Senyawa yang dapat berperan salah satunya adalah alkaloid. Selain memiliki antioksidan tinggi yang berperan menjaga sel dari pengaruh radiasi dan toksisitas obat-obatan, alkaloid juga merupakan fitoestrogen alami (Yuhernita, 2011). Jefferson (2002) juga menyatakan fitoestrogen merupakan dekomposisi alami yang ditemukan pada tumbuhan yang memiliki banyak kesamaan dengan estradiol, bentuk alami estrogen paling poten. Koswara (2006) menyatakan bahwa

fitoestrogen dapat berikatan dengan reseptor estrogen sebagai bagian dari aktivitas hormonal, menyebabkan serangkaian reaksi yang menguntungkan tubuh.

Hasil rata-rata indeks maturasi yang diperoleh berdasarkan pemberian beberapa perlakuan menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Hal ini dapat dipengaruhi karena beberapa faktor, salah satu yang utama adalah karena dosis perlakuan. Sebagaimana oleh Hernawati (2001) menjelaskan, hasil penelitian pengaruh fitoestrogen terhadap fertilitas dan perkembangan hewan bervariasi, ada yang berdampak positif dan ada juga yang negatif. Hal tersebut disebabkan respon biologis fitoestrogen pada hewan bergantung pada faktor-faktor seperti spesies, umur, jenis kelamin, dosis, cara pemberian, dan metabolisme.

**Tabel 4.6** Distribusi Sel Epitel Vagina yang Dipengaruhi Oleh Beberapa Perlakuan

Perlakuan	Rata-rata Sel		
	Parabasal (%)	Intermediet (%)	Superfisial (%)
K-	12,42	35,30	33,84
K+	15,09	23,94	27,05
P1	12,50	19,61	14,14
P2	8,17	47,60	42,26
P3	15,05	26,91	22,07
P4	12,59	37,82	34,86
P5	8,80	36,54	33,93

Berdasarkan tabel 4.6 bahwa kelompok K+ memiliki persentase sel parabasal lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan lainnya yaitu 15,09%. Dominansi sel parabasal dapat disebabkan karena rendahnya kadar estrogen. Amran (2010) menjelaskan bahwa persentase sel parabasal yang tinggi menunjukkan rendahnya efek estrogen dalam tubuh. Defisiensi estrogen akan mengakibatkan penurunan proliferasi epitel serta maturasi epitel menjadi sel intermediet dan sel superfisial. Hal

ini terjadi karena semua lapisan hilang kecuali lapisan sel basal. Siregar (2016) juga menjelaskan bahwa dominansi sel parabasal disebabkan karena tingginya kadar progesteron yang biasa terjadi pada fase metestrus dan diestrus, sehingga menyebabkan jumlah sel yang lebih besar berkurang tajam dan sel-sel epitel didominasi oleh sel parabasal. Hasil penelitiannya juga menunjukkan bahwa proporsi sel parabasal dalam fase metestrus dan diestrus masing-masing, 40,75 dan 41,07 dan secara signifikan ( $P < 0,05$ ) lebih tinggi dibandingkan dengan fase proestrus dan estrus.

Persentase sel superfisial paling rendah didapatkan pada kelompok P1 sejumlah 14,14%, sedangkan persentase sel superfisial yang tinggi terdapat pada kelompok P2 sebanyak 42,26%. Tingginya persentase sel superfisial selaras dengan terjadinya lama fase estrus. Hal ini dikarenakan pada fase estrus, sel epitel superfisial adalah yang paling dominan dibandingkan dengan fase metestrus, diestrus, atau bahkan fase proestrus (Siregar, 2016). Selain itu tingginya persentase sel superfisial menunjukkan besarnya efek estrogen dalam tubuh (Amran, 2010). Hal ini juga selaras dengan hasil indeks maturasi bahwa kelompok P2 menunjukkan rata-rata indeks maturasi tertinggi dan berbeda nyata dari semua kelompok perlakuan yang dapat disebabkan karena tingginya persentase sel superfisial.

Kombinasi ekstrak dari bawang putih, temu mangga, dan jeringau memiliki kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, steroid, dan triterpenoid yang merupakan golongan fitoestrogen sehingga mampu berfungsi seperti estrogen karena diduga dapat menduduki reseptor estrogen dalam tubuh yang akan meningkatkan efek estrogen. Tetapi afinitas fitoestrogen terhadap reseptor estrogen sangat rendah bila

dibandingkan dengan estrogen endogen. Mekanisme kerja fitoestrogen dalam jaringan adalah berikatan dengan reseptor estrogen. Hal ini seperti yang dipaparkan oleh (Koswara, 2006), bahwa fitoestrogen dapat berikatan dengan reseptor estrogen sebagai bagian dari aktivitas hormonal, menyebabkan serangkaian reaksi yang menguntungkan tubuh. Pada saat kadar estrogen menurun, akan terdapat banyak kelebihan reseptor estrogen yang tidak terikat, walaupun afinitasnya rendah, fitoestrogen dapat berikatan dengan reseptor tersebut. Jika tubuh mendapatkan suplai fitoestrogen, maka akan terjadi pengaruh pengikatan fitoestrogen dengan reseptor estrogen yang menghasilkan efek menguntungkan.

Pemberian fitoestrogen dapat meningkatkan tebal pita-pita protein reseptor estrogen (ER)  $\alpha$  (Kusmana, 2007). Ekspresi reseptor estrogen  $\alpha$  lebih banyak dibandingkan reseptor estrogen  $\beta$  pada vagina. Reseptor estrogen  $\alpha$  dibutuhkan untuk proliferasi, stratifikasi dan kornifikasi sel epitel vagina yang diinduksi oleh estrogen dan reseptor estrogen  $\beta$  saja tidak cukup untuk memediasi efek estrogen ini tanpa adanya reseptor estrogen  $\alpha$  (Buchanan *et al.*, 1998). Karena eksistensi reseptor  $\alpha$  sel epitel vagina dapat berproliferasi sebagai respon terhadap fitoestrogen dari bawang putih, temu mangga, dan jeringau.

#### **4.3 Pengaruh Kombinasi Ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* Terhadap Tebal Epitel Vagina Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Cisplatin**

Dinding vagina tersusun atas mukosa, muskularis, dan serosa. Lapisan mukosa terdiri atas sel-sel epitel squamosal. Perubahan pada mukosa memperlihatkan berbagai keadaan yang secara fungsional bergantung pada fase dari siklus birahi hewan tersebut (Akbar, 2010). Mukosa vagina mengalami

pembaharuan konstan melalui proliferasi sel, diferensiasi dan maturasi yang dipengaruhi oleh estrogen (Kallak, 2017). Adapun hasil rata-rata tebal epitel vagina dapat dilihat pada tabel 4.7 di bawah ini:

**Tabel 4.7** Data Hasil Rata-rata Tebal Epitel Vagina Tikus yang Dipengaruhi Beberapa Perlakuan

Perlakuan	Tebal Epitel ( $\mu\text{m}$ )
K-	76,50
K+	61,70
P1	58,27
P2	98,84
P3	59,37
P4	80,28
P5	78,11

Keterangan: K (-) = Normal, K (+) = Cisplatin, P1 = Cisplatin + Ekstrak 50 mg, P2 = Cisplatin + Ekstrak 75 mg, P3 = Cisplatin + Ekstrak 100 mg, P4 = Cisplatin + jamu 75 mg, dan P5 = Cisplatin + Kломifen Sitrat.

Data rata-rata tebal epitel vagina yang diperoleh pada tabel 4.7 tersebut selanjutnya dianalisa menggunakan uji normalitas dengan *Kolmogorov Smirnov* serta uji homogenitas *Lavene*. Hasilnya menunjukkan bahwa data tebal epitel vagina tikus terdistribusi secara normal dan homogen ( $p > 0,05$ ) (Lampiran 4). Selanjutnya dilakukan analisa data dengan *One Way ANOVA* untuk memastikan pengaruh yang dihasilkan terhadap tebal epitel vagina tikus. Hasilnya seperti yang tercantum dalam tabel 4.8 di bawah ini:

**Tabel 4.8** Ringkasan ANOVA Tebal Epitel Vagina Tikus Setelah Perlakuan

Sumber Variasi	db	JK	KT	F-hit	F tabel	
					5%	1%
Perlakuan	6	5156,389	859,40	9,986	2,573	3,812
Galat	21	1807,18	86,06			
Total	27	6963,57				

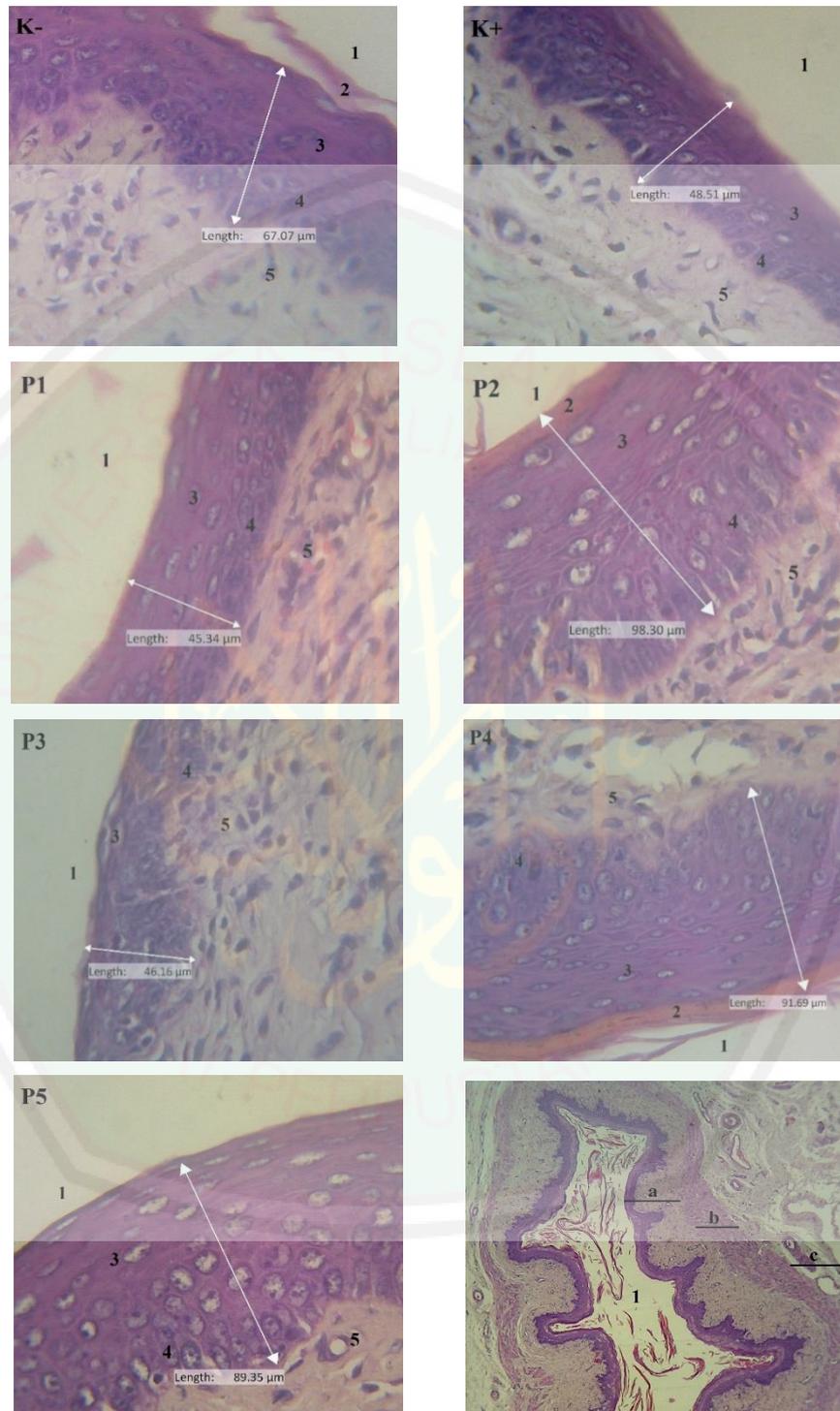
Berdasarkan tabel 4.8 menunjukkan bahwa  $F$  hitung  $>$   $F$  tabel 5% pada perhitungan tebal epitel vagina. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau memberikan pengaruh terhadap ketebalan epitel vagina. Untuk mengetahui dosis perlakuan yang lebih efektif terhadap tebal epitel vagina, dilakukan uji lanjut menggunakan BNJ (Beda Nyata Jujur) 5%. Berdasarkan hasil uji BNJ 5% dari rata-rata indeks maturasi epitel vagina, maka diperoleh hasil notasi sebagaimana disajikan pada tabel berikut:

**Tabel 4.9** Pengaruh Pemberian Beberapa Perlakuan Terhadap Tebal Epitel Vagina Tikus

Perlakuan	Tebal Epitel ( $\mu\text{m}$ ) $\pm$ SD	Notasi
P1	58,27 $\pm$ 8,06	a
P3	59,37 $\pm$ 7,06	a
K+	61,70 $\pm$ 8,07	ab
K-	76,50 $\pm$ 6,71	ab
P5	78,11 $\pm$ 12,36	ab
P4	80,28 $\pm$ 9,74	b
P2	98,84 $\pm$ 11,40	c

Keterangan: Huruf superscript yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata antara perlakuan dan kontrol ( $p < 0,05$ ).

Nilai hasil tebal epitel vagina diperoleh dari gambaran histologi vagina tikus perlakuan. Ketebalan lapisan epitel diamati melalui potongan melintang dan diwarnai dengan pewarnaan HE. Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop binokler Nikon E dan bantuan optiLab serta komputer. Adapun gambar histologi tebal epitel vagina dapat dilihat di bawah ini:



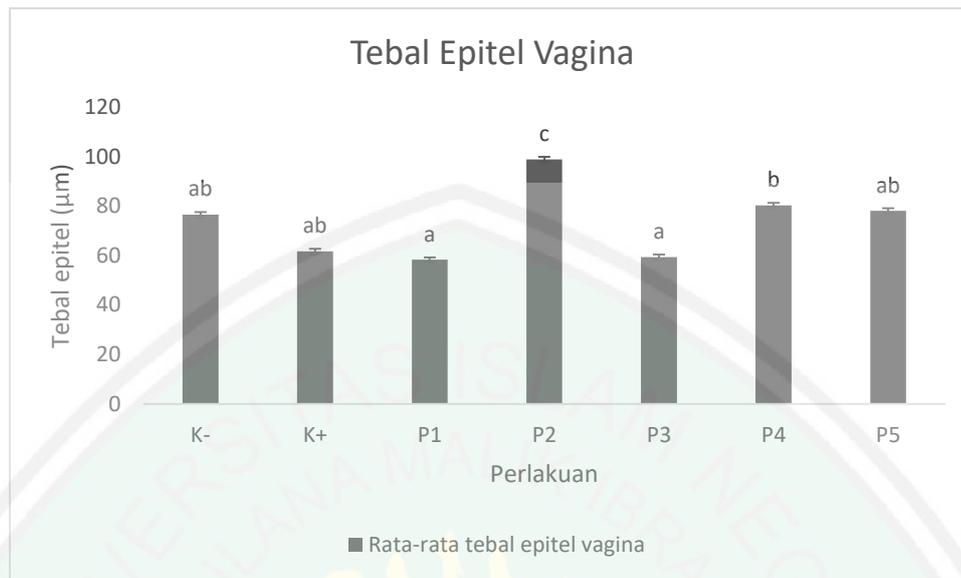
**Gambar 4.4** Histologi Vagina Tikus Setelah Perlakuan (pewarna HE)

Keterangan: 1. Lumen vagina, 2. Sel superfisial, 3. Sel intermediet, 4. Sel parabasal, 5. Lamina propria, a. Mukosa, b. Muskularis, c. Adventitia. Perbesaran 400x dan 100x

Berdasarkan gambar histologi pada 4.4 menunjukkan adanya perbedaan tebal epitel vagina tiap perlakuan. Pada kelompok normal (K-) memiliki ketebalan epitel yang lebih tinggi dibandingkan kelompok K+, P1, serta P3. Pada gambar histologi kelompok P1 dan P3 juga tidak terlihat adanya lapisan sel superfisial. Hal ini dapat dikarenakan adanya defisiensi estrogen sehingga epitel vagina semakin menipis. Seperti yang dipaparkan oleh Puspitadewi (2007) bahwa epitel vagina sangat sensitif terhadap penurunan estrogen karena dapat menyebabkan penipisan epitel. Amran (2010) juga menjelaskan bahwa defisiensi estrogen akan mengakibatkan penurunan proliferasi epitel serta maturasi epitel menjadi sel intemediet dan sel superfisial. Hal ini terjadi karena semua lapisan hilang kecuali lapisan sel basal.

Pada kelompok P2 terlihat ketebalan epitel cenderung tinggi dan nampak adanya sel superfisial. Demikian juga pada kelompok P4 dan P5 tebal epitel melebihi kelompok normal (K-). Semakin tebalnya epitel vagina menunjukkan semakin tinggi pula kadar hormon estrogen. Mitosis sel epitel menyebabkan proliferasi sel epitel dan mempengaruhi peningkatan ketebalan epitel (Buchanan *et al.*, 1998).

Berikut grafik yang menunjukkan tingkat rata-rata tebal epitel vagina tikus pada semua kelompok setelah pemberian cisplatin dan beberapa perlakuan seperti di bawah ini:



**Gambar 4.5** Diagram Rata-rata Tebal Epitel Vagina Tikus

Keterangan: K- = Normal, K (+) = Cisplatin, P1 = Cisplatin + Ekstrak 50 mg, P2 = Cisplatin + Ekstrak 75 mg, P3 = Cisplatin + Ekstrak 100 mg, P4 = Cisplatin + jamu 75 mg, P5 = Cisplatin + Kломifen Sitrat.

Berdasarkan gambar 4.5, dapat dilihat bahwa ada perbedaan yang nyata antar perlakuan. Pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau dapat mempengaruhi ketebalan epitel vagina. Hal tersebut seperti yang ditunjukkan oleh kelompok P2 dengan rata-rata tebal epitel 98,84 µm, memiliki pengaruh yang berbeda nyata terhadap keseluruhan perlakuan. Ketebalan epitel tersebut dikarenakan kadar estrogen yang mencapai puncaknya dan terjadi pada masa folikuler (Poonia, 2006). Kelompok P4 juga memiliki rata-rata tebal epitel di atas kelompok normal (K-) yaitu 80,29 µm, namun tidak menunjukkan perbedaan yang nyata. Peningkatan proliferasi epitel vagina berdasarkan pengamatan tebal epitel vagina ini disebabkan karena tingginya kadar hormon estrogen. Hal tersebut seperti yang dipaparkan oleh Kumar (2005) dan Astirin (2002) bahwa konsentrasi estrogen yang tinggi mengakibatkan penebalan pada dinding vagina. Estrogen menyebabkan

peningkatan mitosis dan proliferasi sel-sel epitel dan proses pertandukan pada sel-sel epitel permukaan. Mitosis sel epitel memicu terjadinya aktivitas proliferasi sel epitel dan dapat dilihat pada ketebalan epitel yang meningkat (Buchanan *et al.*, 1998).

Ketebalan lapisan epitel vagina kemungkinan dipengaruhi oleh adanya diferensiasi sel-sel epitel vagina. Diferensiasi merupakan perubahan struktural maupun fungsional sel menuju kematangan (*maturity*). Diferensiasi dapat terjadi secara langsung maupun tidak langsung melalui pengikatan estrogen pada masing-masing RE  $\alpha$  yang terdapat pada sel stroma dan sel epitel. Mekanisme diferensiasi sel-sel epitel lebih rumit, namun diketahui bahwa rangkaian peristiwa diferensiasi epitel vagina memerlukan proses proliferasi epitel terlebih dahulu. Diferensiasi sel dapat dilihat dari perubahan sitologi sel epitel vagina, yaitu sel-sel parabasal menjadi sel superfisial pada lapisan epitel vagina. Hal tersebut yang kemudian menyebabkan keratinisasi pada lapisan bagian atas epitel vagina (Kusmana *et al.*, 2007).

Kelompok normal (K-) memiliki rata-rata tebal epitel 76,50  $\mu\text{m}$ , tidak berbeda nyata terhadap kelompok K+ dan kelompok P5. Perbedaan yang tidak signifikan tersebut menandakan bahwa pada kelompok K+ cisplatin tidak dapat mempengaruhi proliferasi epitel yang ditunjukkan dengan notasi yang tidak berbeda nyata dari kelompok normal (K-). Hal ini dijelaskan oleh Kathleen (2013) bahwa jaringan dalam tubuh dapat memberikan respon setelah penghentian pemberian obat, yang mana dalam penelitian ini menggunakan obat cisplatin. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa setelah penipisan awal epitelium, epitel kembali

ke ketebalan semula setelah tiga hari dan terus meningkat setidaknya satu minggu setelah pemberian obat. Penebalan epitel ini dapat menjadi bagian dari mekanisme perbaikan normal setelah kerusakan epitel. Namun tebal epitel pada kelompok K+ ini didominasi oleh sel parabasal, ditunjukkan dengan hasil indeks maturasi persentase sel parabasal yang paling tinggi dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Hal ini dijelaskan oleh Amran (2010) bahwa defisiensi estrogen akan mengakibatkan penurunan proliferasi epitel serta maturasi epitel menjadi sel intemediet dan sel superfisial. Hal ini terjadi karena semua lapisan hilang kecuali lapisan sel basal.

Penurunan tebal epitel yang signifikan terjadi pada kelompok P1 dengan rata-rata tebal epitel 58,27  $\mu\text{m}$ , serta kelompok P3 dengan rata-rata tebal epitel 59,37  $\mu\text{m}$ . Penurunan ketebalan epitel ini dapat disebabkan karena defisiensi estrogen sehingga mengakibatkan ketidakmampuan untuk melakukan proliferasi dan maturasi sel. Kallak (2017) menjelaskan bahwa rendahnya estrogen menyebabkan terjadinya atrofi epitel melalui pembaruan sel dan maturasi sel yang tidak mencukupi. Penjelasan tersebut juga sejalan dengan Puspitadewi (2007) yang menyatakan penyebab penipisan epitel vagina dapat dikarenakan estrogen tidak cukup merubah konformasi reseptor estrogen, sehingga tidak ada interaksi antara estrogen dengan reseptor estrogen pada sisi akseptor DNA. Ekspresi gen menurun dimana gen tidak dikatalisis oleh enzim RNA polymerase yang akhirnya menyebabkan penurunan mRNA. Pada sisi lain tRNA juga menurun, sintesis materi sel menjadi menurun dan menyebabkan aktivitas penipisan pada sel epitel.

Proliferasi epitel selain dipengaruhi oleh komponen fitoestrogen yang berasal dari kombinasi bawang putih, temu mangga, dan jeringau juga disebabkan karena peran senyawa-senyawa lain yang terkandung di dalamnya, seperti adanya aktivitas antioksidan. Hal ini sesuai dengan uji fitokimia oleh Muchtaromah *et al.* (2017) bahwa kombinasi ketiga tanaman tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang berasal dari kandungan alkaloid, flavonoid dan triterpenoid. Senyawa yang terkandung dari masing-masing tanaman tersebut diantaranya adalah steroids, flavonoid, glikosida, diterpene, triterpen dan alkaloid pada bawang putih (Gazuwa *et al.*, 2013), kandungan kurkuminoid, flavonoid, polifenol dan minyak atsiri pada temu mangga (Sarjono dan Mulyani, 2007), serta steroid, fenol, tannin, flavonoid, glikosida, diterpen, triterpen dan alkaloid pada jeringau (Barua *et al.*, 2014).

Vagina berfungsi sebagai pelindung yang vital, sehingga pengukuran ketebalan vagina penting untuk memahami efeknya pada transfer patogen dan obat-obatan di epitel. Kondisi epitel yang tipis akan lebih memungkinkan untuk transfer patogen dan obat-obatan. Hal ini mendukung pentingnya ketebalan epitel dalam fungsi pelindung vagina (Kathleen, 2013).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, pada P2 dosis 75mg/kg BB mampu meningkatkan ketebalan epitel vagina secara nyata, dilihat dari notasi yang dibandingkan dengan seluruh kelompok perlakuan. Hal ini dapat disebabkan pada dosis tersebut kandungan senyawa dari kombinasi ketiga tanaman memiliki kandungan fitoestrogen yang sesuai diperlukan oleh tubuh sehingga bersifat agonis terhadap estrogen. Selain itu pada kombinasi tiga tanaman tersebut juga memiliki

aktivitas antioksidan dan tidak menimbulkan efek sitotoksik karena penggunaan dosis yang tepat sehingga proliferasi tidak terganggu.

Penyakit merupakan salah satu bentuk cobaan yang diberi oleh Allah SWT. Namun meski demikian, penyakit yang diturunkan Allah pasti diturunkan pula obatnya. Seperti dalam penggunaan cisplatin yang dapat menimbulkan gangguan fertilitas, hal ini dapat diobati dengan pemberian jamu subur kandungan yang terdiri atas kombinasi bawang putih, temu mangga, dan jeringau. Sebagaimana penjelasan hadits dibawah ini:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: “Allah tidak akan menurunkan penyakit melainkan menurunkan obatnya juga” (Shahih, riwayat Bukhari, dari jalan Abi Hurairah dari Rasulullah SAW).

إِنَّ اللَّهَ لَمْ يَنْزِلْ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً، عَلِمَهُ مَنْ عَلِمَهُ وَجَهَلَهُ مَنْ جَهَلَهُ

Artinya: “Sesungguhnya Allah tidaklah menurunkan sebuah penyakit melainkan menurunkan pula obatnya. Obat itu diketahui oleh orang yang bisa mengetahuinya dan tidak diketahui oleh orang yang tidak mengetahuinya” (Shahih, riwayat Ahmad, Ibnu Majah, dan Al-Hakim dari jalan Ibnu Mas’ud dari Rasulullah SAW).

Hadits di atas menjelaskan bahwa Allah telah menurunkan obat di setiap penyakit yang diturunkan pada manusia. Namun terkadang obat tersebut belum diketahui ataupun belum tepat dalam penggunaannya. Oleh karena itu manusia harus selalu berusaha dalam mencari formulasi yang tepat melalui penggunaan bahan-bahan yang sesuai sehingga dapat digunakan dalam pengobatan. Bahan-bahan berpotensi obat sesungguhnya dapat ditemukan dimana saja, termasuk pada tanaman-tanaman yang ada dan hidup di lingkungan sekitar. Hal ini dikarenakan tanaman merupakan salah satu ciptaan Allah SWT yang memiliki banyak khasiat

dan kegunaan, termasuk di dalamnya tanaman bawang putih, temu mangga, dan jeringau yang dapat digunakan sebagai penunjang fertilitas. Allah telah menciptakan dan menundukkan segala yang ada di bumi agar dapat dimanfaatkan demi kepentingan dan kemaslahatan umat manusia sebagai khalifah fil ardh. Sebagaimana dalam firman Allah surat Luqman ayat 20 berikut:

أَلَمْ تَرَوْا أَنَّ اللَّهَ سَخَّرَ لَكُمْ مَا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ وَأَسْبَغَ عَلَيْكُمْ نِعَمَهُ ظَاهِرَةً  
وَبَاطِنَةً ۗ وَمِنَ النَّاسِ مَن يُجَادِلُ فِي اللَّهِ بِغَيْرِ عِلْمٍ وَلَا هُدًى وَلَا كِتَابٍ مُّنِيرٍ ﴿٢٠﴾

*Artinya: “Tidakkah kamu perhatikan sesungguhnya Allah telah menundukkan untuk (kepentingan)mu apa yang di langit dan apa yang di bumi dan menyempurnakan untukmu nikmat-Nya lahir dan batin. Dan di antara manusia ada yang membantah tentang (keesaan) Allah tanpa ilmu pengetahuan atau petunjuk dan tanpa Kitab yang memberi penerangan” (Q.S Luqman: 20).*

Al-Mahalli dan As-Suyuthi (2000) dalam Tafsir Jalalain: (Tidaklah kalian perhatikan) hai orang-orang yang diajak bicara, tidakkah kalian ketahui (bahwa Allah telah menundukkan untuk kepentingan kalian apa yang di langit) yaitu matahari, bulan dan bintang-bintang supaya kalian mengambil manfaat daripadanya (dan apa yang di bumi) berupa buah-buahan, sungai-sungai dan binatang-binatang (dan menyempurnakan) artinya meluaskan dan menyempurnakan (untuk kalian nikmat-Nya lahir) yaitu diberi bentuk yang baik, anggota yang paling sempurna dan lain sebagainya (dan batin) berupa pengetahuan dan lain sebagainya. (Dan di antara manusia) yakni penduduk Mekah (ada yang membantah tentang keesaan Allah tanpa ilmu pengetahuan atau petunjuk) dari Rasul (dan tanpa Kitab yang memberi penerangan) yang telah diturunkan oleh Allah, melainkan dia melakukan hal itu hanya secara taklid atau mengikut saja.

Ayat di atas ditafsirkan oleh Al-Mahalli dan As-Suyuthi (2000) sebagai pengingat bahwa seluruh yang ada di muka bumi ini telah ditundukkan oleh Allah sebagai pemenuhan kebutuhan manusia. Maksud dari (سَخَّرَ) adalah memudahkan dan menundukkan, tentang apa yang ada di langit dan di bumi ini. Hal ini semata-mata untuk keberlangsungan umat manusia serta menunjukkan keesaan Allah SWT.

Shihab (2002) dalam tafsir Al-Mishbah: telah kalian lihat bahwa Allah telah menundukkan apa yang ada di langit seperti matahari, bulan, bintang-bintang dan lain sebagainya untuk kalian. **Dia juga menundukkan apa yang ada di bumi**, yaitu sungai-sungai, **buah-buahan** dan binatang-binatang. Dia juga telah menyempurnakan **nikmat-nikmat-Nya yang nyata dan tersembunyi darimu**. Di antara manusia ada yang membantah tentang Zat dan sifat-sifat Allah tanpa bukti dan petunjuk yang didapatkan dari seorang nabi dan juga tanpa wahyu yang menerangi jalan kebenaran.

Segala macam bentuk obat, makanan, maupun minuman sudah seharusnya dikonsumsi dalam batas yang normal dan tidak berlebihan. Dalam hal pengobatan, penggunaan dosis yang berlebihan tidak dianjurkan karena dikhawatirkan dapat menimbulkan permasalahan baru. Larangan untuk sikap berlebihan ini sudah termaktub dalam firman Allah surat Al-A'raf ayat 31 sebagai berikut:

يَا بَنِي آدَمَ خُذُوا زِينَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوا وَاشْرَبُوا وَلَا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لَا يُحِبُّ  
الْمُسْرِفِينَ ﴿٣١﴾

*Artinya: “Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) mesjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan” (Q.S Al-A'raf: 31).*

Makna berlebih-lebih dalam ayat tersebut memiliki penafsiran makna yang luas. Shihab (2002) dalam tafsirnya menjelaskan bahwa Allah tidak merestui orang-orang yang berlebih-lebihan. Adapun sikap tidak berlebih-lebihan, ilmu pengetahuan modern telah menetapkan bahwa tubuh tidak menyerap semua makanan yang masuk, tetapi hanya mengambil secukupnya, kemudian berusaha membuang yang tersisa lebih dari kebutuhan. Di samping itu, lambung dan alat-alat pencernaan lainnya akan terporsir dan mengalami gangguan. Dengan begitu, seseorang akan menderita penyakit tertentu yang berhubungan dengan alat-alat tersebut. Di antara bentuk sikap berlebih-lebihan yaitu, mengkonsumsi suatu zat makanan tertentu dalam jumlah besar melebihi zat-zat lain yang juga diperlukan.

Sedangkan menurut Jazairi (2009), makna berlebihan lebih kepada melampaui batas dari semestinya (tabdzir) dalam segala sesuatu.

Berlebihan dalam hal penggunaan termasuk obat-obatan, dapat ditanggulangi dengan cara berlaku adil dan sederhana, serta dengan penentuan dosis yang tepat. Perintah makan dan minum yang tidak berlebihan atau tidak melampaui batas merupakan tuntunan yang harus disesuaikan dengan kondisi setiap orang. Dalam suatu kadar tertentu yang dinilai cukup untuk seseorang, atau dinilai melampaui batas belum cukup untuk orang lain (Shihab, 2002), karena sesungguhnya segala sesuatu berjalan telah sesuai dengan kadar dan ukurannya. Sebagaimana firman Allah dalam surat Al-Qamar ayat 49 dan Al-Furqan ayat 2 berikut:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ ﴿٤٩﴾

Artinya: “*Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran*” (Q.S Al Qamar: 49)

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ وَلَمْ يَتَّخِذْ وَلَدًا وَلَمْ يَكُنْ لَهُ شَرِيكٌ فِي الْمُلْكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا ﴿٢﴾

Artinya: “*Yang kepunyaan-Nya-lah kerajaan langit dan bumi, dan Dia tidak mempunyai anak, dan tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan (Nya), dan dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya*” (Q.S Al-Furqan: 2).

Ayat di atas terdapat kata (فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا) yang menurut Shihab (2002) ditafsirkan sebagai sifat konstan dan teliti. Dalam hal ini semua yang berjalan di bumi sudah sesuai dengan hukum dan aturan yang bersifat teliti, tanpa ada satu pun yang terlewatkan sebagai pertanda kebesaran dan kekuasaan-Nya. Termasuk dalam hal ketepatan dan kesesuaian dosis aturan minum pada tiap bahan kimia dalam rangka pemenuhan kesehatan serta perawatan tubuh. Penafsiran di atas juga sesuai menurut

Al-Mahalli dan As-Suyuthi (2002) dalam tafsirnya yang menjelaskan bahwa tiada sesuatu penciptaannya yang diciptakan tanpa melalui perhitungan dan takarannya. Sebagaimana dalam penelitian ini, penulis berupaya mencari dosis atau kadar yang tepat untuk memperoleh efek fitoestrogen yang optimal dari kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan eringau yaitu dosis 75mg/kg BB.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian terhadap pengaruh kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau terhadap lama fase estrus, indeks maturasi vagina, dan tebal epitel vagina vagina tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi cisplatin, maka dapat diambil kesimpulan bahwa:

1. Kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap lama fase estrus tikus betina yang diinduksi cisplatin.
2. Kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau mampu memberikan pengaruh terhadap kematangan sel epitel vagina tikus betina yang ditunjukkan dengan indeks maturasi epitel vagina.
3. Kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau memberikan pengaruh terhadap tebal epitel vagina.

#### 5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap profil hormonal dan keseluruhan fase dalam siklus estrus, sehingga tidak hanya mengacu pada lama fase estrus tikus. Selain itu juga mengenai struktur mikroskopis vagina tikus yang berguna untuk mengetahui lapisan-lapisan penyusun vagina tikus pada setiap tahapan siklus estrus dan kerusakan yang terjadi akibat gangguan fertilitas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abas, F., Lajis, N.H., Shaari, K., Israf, D.A., Stanslas, J., Yusuf, U.K., & Raof, S.M. 2005. A Labdane Diterpene Glucoside from the Rhizomes of *Curcuma mangga*, *J. Nat. Prod.* 68:1090–1093.
- Abiodun, A. A., B. A. Falana., I. P. Oyeyipo. 2012. Changes in Oestrous Cycle of Adult Female Wistar Rats Treated With Artemether. *Journal of Neuroscience and Behavioural Health.* 4(3): 15-19.
- Abuanjeli. 2010. My Giant Book. [online] <https://abuanjeli.wordpress.com/2010/06/21/a016/> [Diakses 10 Januari 2018].
- Adashi, EY. 1995. *Clomiphene Citrate Initiated Ovulation*. In: Wallach EE , Zacur HA, editors. *Reproductive medicine and surgery. 1st ed.* St Lous Missouri: Mosby; p.593-607
- Agoes, G. 2007. *Teknologi Bahan Alam*. Penerbit ITB. Bandung.
- Agustina, G.C., Imam M., Agus S. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daging Buah Pare Hijau (*Momordica charantia* L.) Terhadap Siklus Birahi Mencit (*Mus musculus*) yang Disuperovulasi dengan PMSG dan HCG. *Veterania Medika.* 17:98-100.
- Ahmad, F., Gusnidar dan Reski. 2006. Ekstraksi Bahan Humat dari Batubara (Subbituminus) dengan Menggunakan 10 Jenis Pelarut. *J.Solum.* 4: 72-79.
- Ahmad, M. 2015. Skrining Aktivitas Antioksidan Jamu Subur Kandungan Komersial. *El-Hayah.* 5(2): 89-95.
- Akbar, B. 2010. *Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi sebagai Bahan Antifertilitas*. Jakarta: Adabia Press.
- Akifeva, E. 2005. Vector - Garlic graphic black white isolated sketch illustration vector. [online] [https://www.123rf.com/photo\\_70562957\\_stock-vector-garlic-graphic-black-white-isolated-sketch-illustration-vector](https://www.123rf.com/photo_70562957_stock-vector-garlic-graphic-black-white-isolated-sketch-illustration-vector) [Diakses 26 Januari 2018].
- Akunna, G.G., Nwafor J, Egwu O.A, Ezemagu U.K, Obaje G, Adepoju L.H dan Akingbade A.M. 2017. Cisplatin-Induced Ovarian Cytotoxicity and the Modulating Role of Aqueous Zest Extract of Citrus limonium (AZECL) in Rat Models. *Journal of Traditional Medicine & Clinical Naturopathy.* Vol. 6(3): 1-7.
- Al-Jazairi, S. A. 2009. *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar Jilid 7*. Jakarta: Darus Sunnah Press

- Al-Qarni, A. 2008. *Tafsir Muyassar*. Jakarta: Qisthi Press.
- Altuner, D., Mine G, Omer E.Y, dan Nihal C. 2013. The Effect of Mirtazapine on Cisplatin-Induced Oxidative Damage and Infertility in Rat Ovaries. *The Scientific World Journal*. Vol. 2013. 1: 1-6.
- Amino, AR. 2003. *Induksi ovulasi pada senggama terencana dan inseminasi buatan intra uterin*. Kursus penanganan infertilitas dasar. KOGI XII. p.59-83.
- Amiruddin, S.T.N, Armansyah T, Hamdan, Rifki M. 2013. Steroid Level of Aceh's Cattle Induced by Pregnant Mare's Serum Gonadotropin (PMSG) and Follicle Stimulating Hormone (FSH). *J Vet Med*. 7(2):120-123.
- Amran, R. 2010. Menentukan Menopause Berdasarkan Indeks Maturasi dan pH Vagina. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 42(3): 2981-2986.
- Arisandi, Y. dan Andriani Y. 2008. *Khasiat Tanaman Obat*. Jakarta: Pustaka Buku Murah.
- Astirin, OP dan Mutmainah. 2002. Struktur Histologi Ovarium Tikus (*Rattus novergicus*) Gravid Setelah Pemberian Ekstrak *Momordica charantina*. *J. Pharmacol*. 1(2): 26-31.
- Atmadja, D.S. 2002. *Bawang Putih untuk Kesehatan*. Jakarta: Bumi Aksara.
- Aydilek, N., Omer V, Sahabattin S, Omer K, Mehmet O.A, Abdullah T. 2014. The Effect of Estrous Cycle on Oxidant and Antioxidant Parameters in Dairy Cows. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. Vol. 20. No. 5: 703-709.
- Backer dan Van den Brink. 1968. *Flora of Java*. Vol. 1. Wolters-Noord hoff. NV-Gronongen. The Netherlands. Hal: 232-238.
- Badan Pusat Statistik. 2012. Sensus Penduduk Indonesia 2012. www.bps.go.-id. Diakses tanggal 13 Desember 2017.
- Baker DEJ, Lindsey JR, Weisborth SH. 1980. *The Laboratory Rat*. Vol 2. Research Applications. London: Academic Press Inc.
- Balen, A. 2004. *Ovulation induction*. Curr Obstetr Gynaecol. 14:261-8.
- Barakat, R.R., Perelman, R., Markman, M., Randall, M. 2009. *Principles And Practice of Gynecology Oncology*, Lippincot Williams Wilkins; 25: 386-391.
- Barua, C. C., Sen, S., Das, A. S., dan Talukdar, A. 2014. *A Comparative Study of the in vitro Antioxidant Property of Different Extracts of Acorus calamus* Linn. 4(1): 8-18.
- Bermawie, N., Hernani, Sujiwo P., dan Kardono, L.B.S. 2005. *Approaches For Sustainable Utilization of Biodiversity of Medical and Aromatic Plants in Indonesia*. <http://dbp.gov.my/mab2005>

- Birnbaum DT, Peppas B. 2003. *Microparticle Drug Delivery Systems*. Drug Delivery Systems in Cancer Therapy. Totowa: Humana Press.
- Bisby, F. A. 2004. *Plant Names in Botanical Databases: Plant Taxonomic Database Standards No. 3, Version 1.00*. Published for The International Working Group on Taxonomic Databases for Plant Sciences (TDWG) by the Hunt Institute.
- Bowen RA. 1998. Vaginal cytology. [online] <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/reprod/vc/cells.html> [Diakses 10 Mei 2018].
- Bryers, S.L., Michael V. Wiles., Sadie L. Dunn., Robert A. Taft. 2012. Mouse Estrous Cycle Identification Tool and Images. *PLoS ONE*. 7(4)
- Buchanan, DL., Kurita T, Taylor JA, Lubahn DB, Cunha GR, Cooke PS. 1998. Role of Stromal and Epitel Estrogen Receptor in Vaginal Epithelial Proliferation, Stratification, and Cornification. *Journal Endocrinology*. 139(10): 4345-52.
- Chrousos GP. 2004. *The Gonadal Hormones and Inhibitors*. In: Katzung BG, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 9th ed. New York: McGraw Hill. p.661-92.
- Cunningham, J.G., Klein, B.G. 2007. *Textbook of Veterinary Physiology edisi ke 4*. Saunders Elsevier. Missouri.
- Dasari, S dan Paul B.T. 2014. Cisplatin in Cancer Therapy: Molecular Mechanisms of Action. *Eur J Pharmacol*. 5: 364–378.
- Dehbashi, S., Parsanezhad ME., Alborzi, S., Zarei, A. 2003. Effect of clomiphene Citrate on Endometrium Thickness and Echogenic Patterns. *Intl J Gynecol Obstet*. 80:49-53.
- Delie, F. dan Blanco, M.J. 2005. Polymeric Particulate to Improve Oral Bioavailabiliti of Peptide Drugs. *Molecules*. 10: 65-75.
- Delosantos, M. R. 2012. The Use of Traditional Chinese Medicine as an Adjunct to Western Fertility Treatments for the Management of Female Infertility. *Theses, Dissertations and Capstone Projects*. A Clinical Graduate Project Submitted to the Faculty of the School of Physician Assistant Studies Pacific University Oregon, AS.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Dewoto, H. R. 2007. Pengembangan Obat Tradisional Indonesia Menjadi Fitofarmaka. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 57(7): 206.
- Due, R. 2013. Etnobotani Tumbuhan Obat Suku Dayak Pesaguan dan Implementasinya dalam Pembuatan Flash Card Biodiversitas. *Artikel*

*Penelitian*. Program Studi Pendidikan Biologi Jurusan PMIPA Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Tanjungpura Pontianak.

- Emilan, T., Kurnia, A., Utami, B., Diyani, L.N., Maulana, A., 2011. *Konsep Herbal Indonesia: Pemastian Mutu Produk Herbal*. Depok: FMIPA Farmasi Program Studi Magister Ilmu Herbal; *Skripsi* Indra Farida, 2013. Efektivitas Ekstrak Etanol Rimpang Alang-Alang (*Imperata cylindrical*) Sebagai Larvasida Nyamuk (*Aedes aegypti L.*) Instar III.
- Florea, AM, dan Busselberg D. *Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity*. Drug Resistance and Induced Side effect Cancers. 2011; 3:1351-1371
- Ganiswara. 1995. *Farmakologi dan Terapi edisi IV*. Jakarta: UI.
- Ganong, W.F. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta: EGC.
- Gaware, V.M. Parjane, S.K.N, M.A., Pattan, S.R., dan Dighe, N.S. 2009. *Female Infertility A and its Treatment by Alternative Medicine : A reviewer*.
- Gazuwa, S. Y., Makanjuola, E. R., Jaryum, K. H., Kutshik, J. R., & Mafulul, S. G. 2013. The Phytochemical Composition of *Allium Cepa / Allium Sativum* and the Effects of Their Aqueous Extracts (Cooked and Raw Forms) on The Lipid Profile and other Hepatic Biochemical Parameters in Female Albino Wistar Rats. 4(3):406–410.
- Gebreyohannes, G. 2013. Fate of  $\beta$ -asarone in Ayurvedic Sodhana process of Vacha. *J ayurveda Integr Med Reid*.
- Goldfien, A. 2001. *Ovaries*. In: *Greenspan FS, Gardner DG, editors. Basic & clinical endocrinology. 6th ed*. New York:Mc Graw Hill. p.453-508.
- Gritter, R.J., Bobbit, J.M., dan Swharting, A.E. 1991. *Pengantar Kromatografi*. Bandung : ITB.
- Guenther, E., diterjemahkan oleh S. Ketaren. 2006. *Minyak Atsiri Jilid IV A*. Jakarta: UI Press.
- Gusmaini, Y.M dan Januwati M. 2004. *Teknologi Perbanyakan Benih. Sumber Temu Mangga: Perkembangan Teknologi TRO XVI* (1).
- Handayani, L dan S. Sukirno. 2000. *Pemanfaatan Jamu Rapat dan Keputihan serta Tradisi yang Menyertai pada Masyarakat Madura*. Prosiding Seminar Lokakarya Nasional Etnobotani III Denpasar Bali.
- Harborne, J.B. 1987. *Metode Fitokimia, Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, Terbitan kedua, terjemahan Padmawinata, K. dan Soediro, I, Penerbit ITB, Bandung.
- Hariadi, S. H., Wurlina, H. A. Hermadi, B. Utomo, Rimayanti, I.N. Triana dan H. Ratnani. 2011. *Ilmu Kemajiran Pada Ternak*. Surabaya: Airlangga University Press.

- Hariana. 2006. *Tanaman Obat*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Haritha, S., Rajagopalan, G. 2003. Follicular Growth, Endometrial Thickness, and Serum Estradiol Levels in Spontaneous and Clomiphne Citrate-Induced Cycles. *Intl J Gynecol Obstet*. 81:287-92.
- Hartati, S. 2012. Prospek Pengembangan Minyak Atsiri Sebagai Pestisida Nabati. *Jurnal Perspektif*. 11 (1):46.
- Hartati, S., Atiek S. dan Eka I. A. 2012. Isolasi  $\beta$ -asaron dari Rimpang Dringo (*Acorus calamus Linn.*) Serta Uji Aktivitas Antimikroba. *Jurnal Bahan Alam Indonesia*. 8(2):85.
- Haryanto, S. 2010. *Ensiklopedia Tanaman Obat Indonesia*. Yogyakarta: Palmall.
- Haryati, S.A. 2014. Daya Hambat Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap Pertumbuhan *Streptococcus mutans* secara In Vitro. *Skripsi*. Tidak Diterbitkan. Makassar: Universitas Hasanuddin.
- Hasnah, H dan Ade F. 2012. Pengaruh Ekstrak Rimpang Jeringau (*Acorus calamus L.*) Terhadap Mortalitas Ulat Grayak *Spodoptera litura* F. *J. Floratek*. 7: 115 – 124.
- Heath, H.B and Reineccius, G. 1986. Flavor Chemistry and Technology. AVI Publ.co. Inc., Westport, Connecticut. Vita De, Hellman, Rossenberg. 2011. *Platinum Analogs: cam.cer principles and practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 35: 386-391.
- Hernawati. 2001. Perbaikan Kinerja Reproduksi Akibat Pemberian Isoflavon Dari Tanaman Kedelai. Bandung: Jurusan Biologi FMIPA UPI.
- Hirasawa, M. 1999. The Kinds of Antibacterial Substances from *Lentinus adobes* Singhitake an Edible Mushroom. *International Journal of Antibacterial Agents*. 11, 1561-157.
- Hochschild, Z.F., G.D. Adamson, J.D. Mouzon, O. Ishihara, R. Mansour. 2009. *The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary on ART terminology*. Volume 92. Nomor 5. Halaman 1520-1524.
- Husnah, M. 2009. Golongan Senyawa Antioksidan Ekstrak Kasar Buah Pepino (*Solanum muricatum Aiton*) Berdasarkan Variasi Pelarut. *Skripsi*. Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Malang Malang.
- Imai, J., N. Ide, S. Nagae, T. Morigachi. 1994. *Antioxidant and Radical Scavenging Effects of Aged Garlic Extract*. *Planta Medica*.
- Al-Mahalli, I.J dan Imam J.A. 2000. *Tafsir Jalalain*. Bandung: Sinar Baru Algensindo.

- Immanuel, A.I., John W., Eddy S., Poppy L. 2010. Clinical Appearance and Vaginal Cytology of Atrophic Vaginitis in Postmenopausal Women. *Indones J Obset Gynecol.* 34(2): 93
- Indarwati, I., Uki R.B.H., Yulia L.R.D. 2017. Analysis of Factors Influencing Female Infertility. *Journal of Maternal and Child Health.* Vo. 2. No. 2.
- Jefferson W.N, E.P Banks, G. Clark, dan R.R Newbold. 2002. Assesing Estrogenic Activity of Phytochemical Using Transcriptional Activation and Immature Mouse Uletrophic Responses. *Journal of Chromatography. B Analytical Technologies in the Biochemical and Life Science.* Vol. 777. No. 1-2: 179-189
- Junqueira, L.C., dan Carneiro, J. 1982. *Histologi Dasar (Basic Histology)*. Edisi III. Alih Bahasa Adji Dharma. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal. 255.
- Kallak, T.K dan Kerstin U. 2017. Oxytocin stimulates cell Proliferation in Vaginal Cell Line Vk2E6E7. *Post Reproductive Health.* 23(1):6–12.
- Kardinan, A. 2004. *Pestisida Nabati, Ramuan dan Aplikasi*. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Karlina, Y. 2003. Siklus Estrus dan struktur Histologi Ovarium Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Setelah Pemberian Alprazolam. FMIPA.UNS (ringkasan skripsi).
- Kathleen, L., dan Vincent, M.D. 2013. Monitoring Vaginal Epithelial Thickness Changes Noninvasively in Sheep Using Optical Coherence Tomography. *Am J Obstet Gynecol.* 208(4):282.e1–282.e7
- Katzung B. G. 2007. *Basic and Clinical Pharmacology*. 10th ed. Boston: McGraw Hill.
- Khairiah, R., Sutrisno, Sanarto S. 2014. Pengaruh Genistein terhadap Ekspresi Reseptor Estrogen  $\alpha$  &  $\beta$  pada Kultur Sel Endometriosis. *Majalah Obstetri & Ginekologi.* 22(2):86-93.
- Kim, S.H., Mi J.P. 2012. Effects of phytoestrogen on sexual development. *Korean J Pediatr.* 55(8):265-271.
- Koswara. 2006. *Isoflavon Senyawa Multi Manfaat Dalam Kedelei*. Bogor: Fakultas Teknologi Pertanian IPB.
- Kumar, V., Abbas, A K., Fausto, N. 2005. *Pathologic basic of Disease*. 7th Edition. Philadelphia: Elsevier saunders.
- Kusmana, D., R. Lestari, Setiorini., A. N. Dewi, P. R. Ratri, R. R.R. Soraya. 2007. Efek Estrogenik Ekstrak Etanol 70% Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) terhadap Mencit (*Mus musculus* L.) Betina yang Diovariektomi. *UI: Makara, sains*, 11(2):90-97.

- Lacy dan O’Kennedy. 2004. Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of Cancer. Ireland: *Current Pharmaceutical Design*, Vol.10 ,No.30
- Lajnah Pentashihan Al-Quran. 2014. *Tafsir Al-Quran Tematik*. Jakarta: Kamil Pustaka.
- Laurence, DR and Bacharach AL. 1964. Evaluation of Drug Activities: *Pharmacometrics*. Academic Press. London and New York.
- Lavery, S. 2003. *Drugs Used in Reproductive Medicine*. Curr Obstetr Gynaecol. 13:355- 61.
- Liu, Y. dan Nair, M.G. 2011. Labdane Diterpenes in *C. mangga* Rhizomes Inhibit Lipid Peroxidation, Cyclooxygenase Enzymes and Human Tumour Cell Proliferation. *Food Chemistry*. 124, 527–532.
- Lusiana, N. 2017. Pengaruh Fitoestrogen Daging Buah Kurma Ruthab (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap Sinkronisasi Siklus Estrus Mencit (*Mus musculus* L.) Betina. *Klorofil*. Vol. 1. No. 1.
- Mahrani, J dan ‘Abdul A.H.M. 2006. *Al Qur’an Bertutur Tentang Makanan & Obat-Obatan*. Yogyakarta: Mitra Pustaka.
- Malek, S.N.A., Lee, G.S., Hong, S.L., Yaacob, H., Wahab, N.A., Weber, J.F.F., dan Shah, S.A.A. 2011. Phytochemical and Cytotoxic Investigations of *Curcuma mangga* Rhizomes. *Molecules*. 16: 4539-4548.
- Mandl, A.M. 1951. *The Phases of The Oestrous Cycle in the Adult White Rat*. Department of Anatomy, University of Birmingham. pp 576-584.
- Mansjoer, A. 2004. *Kapita Selekta Kedokteran*. Jakarta: Media Aesculapius Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Marchini, M., Dorta M., Bombelli F, Ruspa M, Campana A, Dolcetta G, Radici E. 1989. Effect of Clomiphene Citrate on Cervical Mucus: Analysis of Some Influencing Factors. *Int J Fertil*. 34(2):154-9.
- Marcondes, F.K., Bianchi, F. J., Tanno, A. P. 2002. Determination of the Estrous Cycle Phases of Rats: Some Helpful Considerations. *Braz. J. Biol. Vol. 62*. No. 4A:610.
- Massai, MR., de Ziegler D, Lesobre V, Bergeron C, Frydman R, Bouchard P. 1993. Clomiphene Citrate Affects Cervical Mucus and Endometrial Morphology Independently of the Changes in Plasma Hormonal Level Induced by Multiple Follicular Recruitment. *Fertil Steril*. 59(6):1179-86.
- Medubi, O.O., Iranloye, B.O., dan Adegoke, O.A. 2017. Oestral Phase at first exposure to Predator-induced Stress Determines Pattern of Alterations in Oestrous Cycle and Endocrine Response in the Rat. *Niger. J. Physiol. Sci*. 32:13-20

- Muchtaromah, B. 2014. *Screening Tumbuhan Obat Madura yang Mempunyai Aktivitas Fertilitas*. Proposal Penelitian Penguatan Program Studi (P3S) Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Muchtaromah, B., Mujahidin A., Emy K., Yuni M.A, dan Velayati L.A. 2017. Phytochemicals, Antioxidant and Antifungal Properties of *Acorus calamus*, *Curcuma mangga*, and *Allium sativum*. *The Veterinary Medicine International Conference*. 93-103
- Mukhriani. 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. 7(2):361-367.
- Najamudin., Rusdin, Sriyanto, Amrozi, Srihadi A, Tuty L.Y. 2010. Penentuan Siklus Estrus pada Kancil (*Tragulus javanicus*) Berdasarkan Perubahan Sitologi Vagina. *Jurnal Veteriner*. Vol. 11 No. 2.
- Nakamura, Y., Ono M, Yoshida Y, Sugino N, Ueda K, Kato H. 1997. Effects of Clomiphene Citrate on the Endometrial Thickness and Echogenic Pattern of the Endometrium. *Fertil Steril*. 67(2):256-60.
- Nalbandov, A.V. 1990. *Fisiologi Reproduksi Pada Mamalia dan Unggas*. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI Press).
- Nalley, W. M. M., R. Handarini, M. Rizal, R. I. Arifiantini, T. L. Yusuf, dan B. Purwantara. 2011. Penentuan Siklus Estrus Berdasarkan Gambaran Sitologi Vagina dan Profil Hormon pada Rusa Timor. *J. Vet.*12(2): 98-106.
- Ningtyas, N.S.I. 2017. Pengaruh Pemberian Minyak Buah Merah (*Pandanus Conoideus Lam.*) terhadap Histopatologi Folikel De Graaf Pada Mencit (*Mus Musculus*) Model Infertil. *Jurnal Sangkareang Mataram*. Volume. 3. No.3.
- Oktarina, A., Abadi A, Bachsin R. 2014. *Faktor-Faktor yang Memengaruhi Infertilitas Pada Wanita di Klinik Fertilitas Endokrinologi Reproduksi*. Palembang: Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
- Onasis, A. 2001. *Pemanfaatan Minyak Jeringau (Acorus calamus L) Untuk Membunuh Kecoa (Periplaneta americana)*. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Paccola, C.C., C.G. Resende, T. Stumpp, S.M. Miraglia, I. Cipriano. 2013. The Rat Estrous Cycle Revisited: a Quantitative and Qualitative Analysis. *Anim. Reprod*. 10(4):677-683.
- Pakasi, S.E., Christina, dan L. Salaki. 2013. *Budidaya yang Baik Tanaman Karumenga (Acorus calamus)*. Sam Ratulangi: Fakultas Pertanian Universitas Sam Ratulangi.

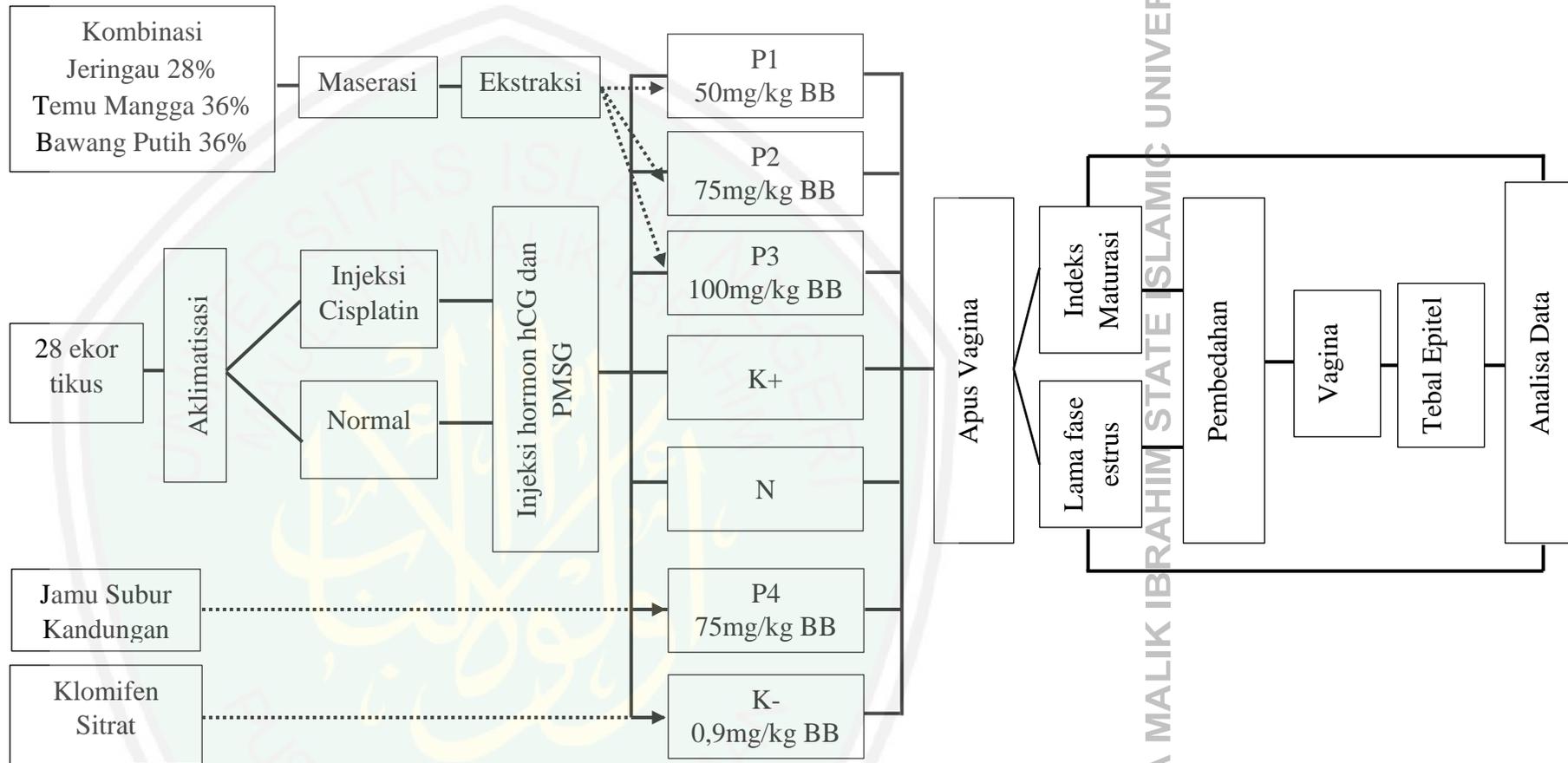
- Petrovic, M dan *Danijela Todorović*. 2016. Biochemical and Molecular Mechanisms of Action of Cisplatin in Cancer Cells. *Medicine and Biology* 18(1):12-18.
- Philip, K., Malek, S.N.A., Sani, W., Shin, S.K., Kumar, S., Lai, H.S., Serm, L.G., Rahman, S.N.A. 2009. Antimicrobial Activity of Some Medicinal Plants from Malaysia. *American Journal of Applied Sciences*. 6(8):1613-1617.
- Pilsakova, L. Riečanský I, Jagla F. 2010. The Physiological Actions of Isoflavone Phytoestrogens. *Physiol Res*. 59(5):651-64.
- Poonia, B., LWalter, J Dufour<sup>1</sup>, R Harrison<sup>1</sup>, P A Marx dan R S Veazey. 2006. Cyclic Changes in the Vaginal Epithelium of Normal Rhesus Macaques. *Journal of Endocrinology*. 190:829–835
- Pratiwi, I. 2009. Uji Antibakteri Ekstrak Kasar Daun *Acalypha indica* terhadap Bakteri *Salmonella choleraesuis* dan *Salmonella typhimurium*. Tidak Diterbitkan. *Skripsi*. Surakarta: Jurusan Biologi FMIPA UNS.
- Pujimulyani, D., Wazyka A, Anggrahini S, Santoso U. 2004. Antioxidative Properties of White Saffron Extract (*Curcuma mangga Val*) in the  $\beta$ -Carotene Bleaching and DPPH-radical Scavenging Methods. *Indonesian Food and Nutr. Progress*. 2(2): 35-40
- Puspitadewi dan Sunarno. 2007. Potensi Agensia Anti Fertilitas Biji Tanaman Jarak (*Jatropha curcas*) dalam Mempengaruhi Profil Uterus Mencit (*Mus musculus*) Swiss Webster. FMIPA UNDIP: *Jurnal Sains & Matematika (JSM) Volume 15, Nomor 2*
- Randall, JM, Templeton, A. 1991. Cervical Mucus Score and In Vitro Sperm Mucus Interaction in Spontaneous And Clomiphene Citrate Cycle. *Fertil Steril*. 56(3):465-8.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI. [online] <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/hasil/riskesdas2013.pdf>. Diakses pada tanggal 13 Desember 2016.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2013. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI*. <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/hasil/riskesdas2013.pdf>. Diakses pada tanggal 13 Desember 2017.
- Rustini, N. L. 2010. Aktivitas Antijamur Minyak Atsiri Rimpang *Dringo (Acorus calamus L.)* Terhadap Jamur *Botryodiplodia theobromae* Penyebab Busuk Buah Pisang. *Jurnal Kimia*. Vol. 4. No. 2. ISSN 1907-9850. h. 174.
- Safithri, M., 2004, Aktivitas Antibakteri Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap Bakteri Mastitis Subklinis secara *in vitro* dan *in vivo* pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Tesis*. Institut Pertanian Bogor.

- Salisbury, G.W., dan N.L. Van Demark. 1985. *Fisiologi Reproduksi dan Inseminasi Buatan pada Sapi*. Terjemahan R. Djanuar. Fakultas Peternakan Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Santoso, H.B. 2000. *Bawang Putih ed. 12*. Yogyakarta: Kanisius.
- Saraf dan Ajazuddin. 2010. Applications of Novel Drug Delivery System for Herbal Formulations. *Fitoterapia. Vol 81. No. 7*. 680-689.
- Sari dan Yuniarti. 2004. Efek Estrogenik Dari Ekstrak Etanol Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) Pada Tikus. Yogyakarta : *Majalah Farmasi Indonesia. Vo.15. No. 4*.
- Sari, R. Y., Evy W., dan Muflihati. 2014. *Ethnobotany of Medical Plants in Serambai Village, Sub-District of Kembayan, Sanggau, West Kalimantan*. Pontianak: Fakultas Kehutanan Universitas Tanjungpura.
- Sarjono, P. R. dan Mulyani, N. S. 2007. Aktivitas Antibakteri Rimpang Temu Putih (*Curcuma mangga Vall*). *Jurnal Sains & Matematika (JSM)*, 15(2):89-93
- Savitri, E.S. 2008. *Khasiat tumbuhan Berkhasiat Obat Prespektif Islam*. Malang: UIN Malang Press.
- Schefflan, L. and B. J. Morris. 1983. *The Handbook of Solvent*. New York: D. Van Nostrand Comp. Inc.
- Shihab, M. Q. 2002. *Tafsir Al-Misbah: Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati
- Shihab, M.Q. 2002. *Tafsir Al-Misbah: Pesan, Kesan dan Keserasian Al-IQur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Siregar, N.T., Juli M, Rohaya C, Nila T, Dian M, Sri W, Juliana R, Nurhafni, Budianto P, dan Herrialfian. 2016. Determining Proportion of Exfoliative Vaginal Cell during Various Stages of Estrus Cycle Using Vaginal Cytology Techniques in Aceh Cattle. *Veterinary Medicine International. Vol. 2016. No. 3976125*.
- Speroff L, dan Fritz MA. 2005. *Female infertility. In Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility. 7th ed*. Philadelphia:Lippincott Williams and wilkins. p.1013-213.
- Speroff, L., Glass RH, Kase NG. 1994. *Induction of ovulation*. In: Mitchell C, Reter R, Stewart J, Magee RD, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and fertility. 6th ed*. Baltimore:William & Wilkins. p.1097-132.
- Speroff, L., Glass RH, Kase NG. 1994. *The uterus*. In: Mitchell C, Reter R, Stewart J, Magee RD, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and fertility. 6th ed*. Baltimore:William & Wilkins. p.123-158.
- Steenis, V. 2008. *Flora*, Cetakan ke-12. Jakarta: PT. Pradnya Paramita.

- Sudewo, B. 2004. *Tanaman Obat Populer Penggempur Aneka Penyakit*. Agomedia Pustaka. Yogyakarta. Hal. 13 – 15.
- Suheimi. 2007. *Fisiologi Folikulogenesis dan Ovulasi*. Dalam makalah pada symposium pertemuan ilmiah.
- Suriana, N. 2011. *Bawang Bawa Untung*. Cahaya Atma Pustaka. Yogyakarta. 104 hal.
- Suswita, D., Syamsuardi dan Ardinis Arbain. 2013. *Studi Etnobotani dan Bentuk Upaya Pelestarian Tumbuhan yang Digunakan dalam Upacara Adat Kendurisko di Beberapa Kecamatan di Kabupaten Kerinci, Jambi*. Padang: Jurusan Biologi Fakultas MIPA Universitas Andalas.
- Syamsuhidayat, S.S and Hutapea, J.R. 1991. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia, edisi kedua*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Tedjo, A., Sajuthi, D., dan Darusman, L. 2005. Aktivitas Kemoprevensi Ekstrak Temu Mangga. *Jurnal Makara, Kesehatan*. 9(2): 57-62.
- Tewtrakul, S dan Subhadhirasakul. 2007. Anti-allergic Activity of Some Selected Plants in The Zingiberaceae Family. *Journal of Ethnopharmacology*. 109, 535-538.
- Toelihere MR. 1985. *Fisiologi Reproduksi pada Ternak*. Bandung: Penerbit Angkasa
- Tou, JCL, Gindeland RE, Wade CE. 2003. Effect of Diet and Exposure to Hindlimb Suspension on Estrous Cycling in Sprague Dawley Rats. *Am J Endocrinol Metab*. Vol. 268. No. 1.
- Warsiti, AD. Penggunaan Etil Selulosa Sebagai Matriks Tablet Lepas Lambat Tramadol Hcl: Studi Evaluasi Sifat Fisik dan Profil Disolusinya. *Skripsi*. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Westwood, F. Russel. 2008. The Female Rat Reproductive Cycle: A Practical Histological Guide to Staging. *Toxicologic Pathology*. Vol. 36: 375-384.
- Wulandari, Y. F. 2001. Tanaman Obat Indonesia (TOI). *Conservation Indonesia*. Vol. 17. No. 04: 1-5.
- Yatim, W. 1994. *Reproduksi dan Embryologi*. Bandung: Tarsito.
- Yuhernita, J. 2011. Analisa Senyawa Metabolit Sekunder dari Ekstrak Metanol Daun Surian Yang berpotensi Sebagai Antioksidan. *Makara Sains*. 15: 48-52
- Yuwono, M. 1991. *Mencegah Sakit Dengan Bawang Putih*. Surabaya: Surabaya Pos.
- Zhang, X. 1999. *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants: Bulbus Allii Sativii*. Geneva: World Health Organization.

## LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur Penelitian



## Lampiran 2. Data Hasil Perlakuan dan Analisa Statistik Lama Fase Estrus

**Tabel 1. Data Lama Fase Estrus Tikus Betina Setelah Pemberian Perlakuan Kombinasi Esktrak Bawang putih, temu mangga, dan jeringau**

Perlakuan	Ulangan				Jumlah	Rata-rata	Standar deviasi
	1	2	3	4			
K-	10	8	12	28	58,00	14,50	9,15
K+	20	8	16	16	60,00	15,00	5,03
P1	16	12	10	8	46,00	11,50	3,42
P2	8	24	24	24	80,00	20,00	8,00
P3	16	16	6	16	54,00	13,50	5,00
P4	24	16	12	28	80,00	20,00	7,30
P5	10	12	16	30	68,00	17,00	9,02

**2.1 Perhitungan Statistik Lama Fase Estrus Tikus Setelah Pemberian Perlakuan Kombinasi Esktrak Bawang putih, temu mangga, dan jeringau****A. Tes Normalitas Data dengan Kolmogorov Smirnov Test (NPar Tests)****One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		PanjangEstrus
N		28
Normal Parameters <sup>a</sup>	Mean	15.9971
	Std. Deviation	8.29047
Most Extreme Differences	Absolute	.185
	Positive	.185
	Negative	-.132
Kolmogorov-Smirnov Z		.980
Asymp. Sig. (2-tailed)		.292

a. Test distribution is Normal.

**B. Uji Homogenitas****Test of Homogeneity of Variances**

PanjangEstrus

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.198	6	21	.346

Keterangan: Sig.  $0,346 > 0,05$  = Variansi data homogen

### C. One Way ANOVA

ANOVA					
Lama Estrus					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	688.280	6	114.713	2.063	.102
Within Groups	1167.480	21	55.594		
Total	1855.761	27			

Keterangan: Sig.  $0,102 > 0,05 = H_0$  diterima. Maka tidak ada pengaruh signifikan antara pemberian kombinasi ekstrak terhadap lama fase estrus.



Lampiran 3. Data dan Analisa Statistik Indeks Maturasi Epitel Vagina

**Tabel 2 Data Kepadatan Sel Epitel Vagina Tikus Setelah Pemberian Perlakuan Kombinasi Ekstrak Bawang putih, temu mangga, dan jeringau**

Perlakuan	Ulangan				Jumlah	Rata-rata	Standar Deviasi
	1	2	3	4			
K-	12,42	35,30	33,84	81,55	12,42	27,18	1,96
K+	15,09	23,94	27,05	66,07	15,09	22,02	3,95
P1	12,50	19,61	14,14	46,25	12,50	15,42	3,15
P2	8,17	47,60	42,26	98,03	8,17	32,68	0,64
P3	15,05	26,91	22,07	64,03	15,05	21,34	5,23
P4	12,59	37,82	34,86	85,27	12,59	28,42	1,62
P5	8,80	36,54	33,93	79,27	8,80	26,42	2,90

**3.1 Perhitungan Statistik Indeks Maturasi Vagina Tikus Setelah Pemberian Perlakuan Kombinasi Ekstrak Bawang putih, temu mangga, dan jeringau**  
**A. Tes Normalitas Data dengan Kolmogorov Smirnov Test (NPar Tests)**

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Perlakuan	Ulangan	Indeks Maturasi
N		28	28	28
Normal Parameters <sup>a</sup>	Mean	4.0000	2.5000	46.0004
	Std. Deviation	2.03670	1.13855	13.48448
Most Extreme Differences	Absolute	.123	.170	.169
	Positive	.123	.170	.079
	Negative	-.123	-.170	-.169
Kolmogorov-Smirnov Z		.649	.898	.895
Asymp. Sig. (2-tailed)		.793	.395	.399

a. Test distribution is Normal.

## B. Uji Homogenitas

### Test of Homogeneity of Variances

Indeks Maturasi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.165	6	21	.088

Keterangan: Sig.  $0,088 > 0,05$  = Variansi data homogen

## C. One Way ANOVA

### ANOVA

Indeks Maturasi	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4705.072	6	784.179	80.578	.000
Within Groups	204.371	21	9.732		
Total	4909.443	27			

Keterangan: Sig.  $0,000 < 0,05$  =  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima. Maka ada pengaruh signifikan antara pemberian kombinasi ekstrak terhadap indeks maturasi vagina dan dilakukan uji lanjut.

## D. Uji BNJ 5%

### Indeks Maturasi

Tukey B

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
P1	4	23.9425			
P3	4		35.5275		
K+	4		39.0150		
Normal	4			51.4850	
K-	4			52.2025	
P4	4			53.7725	
P2	4				66.0575

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

## Lampiran 4. Data dan Analisa Statistik Tebal Epitel Vagina

**Tabel 3 Rata-rata dan Hasil Perhitungan Tebal Epitel Vagina Setelah Pemberian Perlakuan Kombinasi Esktrak Bawang putih, temu mangga, dan jeringau**

Perlakuan	Ulangan				Total	Rata-rata	Standar deviasi
	1	2	3	4			
K-	66,53	78,82	79,67	80,98	306,00	76,50	6,71
K+	61,15	58,66	54,02	72,95	246,78	61,70	8,07
P1	59,72	59,69	47,17	66,49	233,07	58,27	8,06
P2	83,37	110,80	99,77	101,43	395,37	98,84	11,40
P3	56,71	69,77	54,03	56,98	237,49	59,37	7,06
P4	67,48	89,52	78,24	85,86	321,10	80,28	9,74
P5	64,50	77,12	76,32	94,51	312,45	78,11	12,36

**4.1 Perhitungan Statistik Tebal Epitel Vagina Tikus Setelah Pemberian Perlakuan Kombinasi Esktrak Bawang putih, temu mangga, dan jeringau****A. Tes Normalitas Data dengan Kolmogorov Smirnov Test (NPar Tests)****One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Perlakuan	Ulangan	Tebal Epitel
N		28	28	28
Normal Parameters <sup>a</sup>	Mean	4.0000	2.5000	73.2950
	Std. Deviation	2.03670	1.13855	16.05957
Most Extreme Differences	Absolute	.123	.170	.106
	Positive	.123	.170	.106
	Negative	-.123	-.170	-.079
Kolmogorov-Smirnov Z		.649	.898	.559
Asymp. Sig. (2-tailed)		.793	.395	.913

a. Test distribution is Normal.

## B. Uji Homogenitas

### Test of Homogeneity of Variances

Tebal Epitel

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.244	6	21	.957

Keterangan: Sig.  $0,957 > 0,05$  = Variansi data homogen

## C. One Way ANOVA

### ANOVA

IndeksMaturasi	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4705.072	6	784.179	80.578	.000
Within Groups	204.371	21	9.732		
Total	4909.443	27			

Keterangan: Sig.  $0,000 < 0,05$  =  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima. Maka ada pengaruh signifikan antara pemberian kombinasi ekstrak terhadap tebal epitel vagina dan dilakukan uji lanjut.

## D. Uji BNJ 5%

### Tebal Epitel

Tukey B

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
P1	4	58.2675		
P3	4	59.3725		
K+	4	61.6950	61.6950	
Normal	4	76.5000	76.5000	
K-	4	78.1125	78.1125	
P4	4		80.2750	
P2	4			98.8425

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

### Lampiran 5. Penentuan Presentase Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau

Penentuan presentase bawang putih, temu mangga dan jeringau dalam penelitian ini mengacu pada presentase asli jamu subur kandungan, yang terdiri atas :

Bawang putih = 15 %

Temu mangga = 15 %

Jeringau = 12 %

Total = 42 % (dianggap 100 % untuk pembuatan kombinasi ekstrak)

Pembuatan presentase kombinasi

Bawang putih =  $\frac{15}{42} \times 100\% = 36\%$

Temu mangga =  $\frac{15}{42} \times 100\% = 36\%$

Jeringau =  $\frac{12}{42} \times 100\% = 28\%$

## Lampiran 6. Penentuan dan Perhitungan Dosis

### 1. Dosis Perlakuan Kombinasi Ekstrak Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau

Hasil perhitungan adalah sebagai berikut:

Dosis Jamu Subur Kandungan untuk manusia adalah 4000mg/70 kgBB

Faktor konversi manusia ke tikus = 0,018 (Laurence, 1964)

Dosis pada tikus dengan BB 150 g = 4000 x 0,018

= 72 mg/kgBB

= 75 mg/kgBB

Dosis yang digunakan terdiri dari dosis yang mengacu pada penelitian sebelumnya (Shofiyyah, 2017) yang terdiri dari 3 dosis dengan interval 25 mg/kgBB. Sehingga kemudian dosis diturunkan dan dinaikkan menjadi 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB.

### 2. Perhitungan Dosis Kломifen Sitrat

Dosis kломifen sitrat untuk manusia adalah 50 mg/70 kgBB.

Faktor konversi manusia ke tikus = 0,018 (Laurence, 1964)

Dosis untuk tikus BB 150 g = 50 mg x 0,018

= 0,9 mg/kgBB

= 0,18 mg/150 g BB

= 0,135 mg/ekor/hari

Dosis cekokan disesuaikan dengan rata-rata BB pada perlakuan.

### 3. Perhitungan Injeksi Hormon PMSG

1 ml dari stock hormon (350 IU) + 6 ml ddH<sub>2</sub>O = 7 ml larutan

= 350 IU/ 7 ml

= 50 IU/ 1 ml

= 5 IU/ 0,1 ml x 2 = 10 IU/0,2

ml

Jadi, jumlah hormon yang diinjeksikan ke masing-masing hewan coba adalah 0,2 ml (10 IU)/tikus.

#### 4. Perhitungan Injeksi Hormon hCG

$$\begin{aligned}
 1 \text{ ml dari stock hormon (350 IU)} + 6 \text{ ml ddH}_2\text{O} &= 7 \text{ ml larutan} \\
 &= 350 \text{ IU} / 7 \text{ ml} \\
 &= 50 \text{ IU} / 1 \text{ ml} \\
 &= 5 \text{ IU} / 0,1 \text{ ml} \times 2 = 10 \text{ IU} / 0,2 \\
 &\text{ml}
 \end{aligned}$$

Jadi, jumlah hormon yang diinjeksikan ke masing-masing hewan coba adalah 0,2 ml (10 IU)/tikus.

#### 5. Perhitungan Dosis Ekstrak Selama Penelitian

$$a) \text{ Dosis } 50 \text{ mg/Kg BB} = \frac{50 \text{ mg/KgBB}}{1000 \text{ gr}} \times 150 \text{ gr} = 7,5 \text{ mg/ekor}$$

Jadi, diperoleh dosis kombinasi ekstrak 7,5 mg untuk satu ekor tikus.

Volume yang disondekan sebanyak 1 mL per tikus yang sebelumnya telah dilarutkan dengan Na CMC.

$$b) \text{ Dosis } 75 \text{ mg/Kg BB} = \frac{75 \text{ mg/KgBB}}{1000 \text{ gr}} \times 150 \text{ gr} = 11,25 \text{ mg/ekor}$$

Jadi, diperoleh dosis kombinasi ekstrak 11,25 mg untuk satu ekor tikus.

Volume yang disondekan sebanyak 1 mL per tikus yang sebelumnya telah dilarutkan dengan Na CMC.

$$c) \text{ Dosis } 100 \text{ mg/Kg BB} = \frac{100 \text{ mg/BB}}{1000 \text{ gr}} \times 150 \text{ gr} = 15 \text{ mg/ekor}$$

Jadi, diperoleh dosis kombinasi ekstrak 15 mg untuk satu ekor tikus.

Volume yang disondekan sebanyak 1 mL per tikus yang sebelumnya telah dilarutkan dengan Na CMC.

#### 6. Perhitungan Dosis Jamu Subur Kandungan Selama Penelitian

$$\text{Dosis } 75 \text{ mg/Kg BB pada tikus BB } 150 \text{ g} = \frac{75 \text{ mg/KgBB}}{1000 \text{ gr}} \times 150 \text{ gr} = 11,25 \text{ mg}$$

Jadi, diperoleh dosis jamu subur kandungan 11,25 mg untuk satu ekor tikus.

Volume yang disondekan sebanyak 1 mL per tikus yang sebelumnya telah dilarutkan dengan Na CMC.

## Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian

**1. Tahap Pembuatan Ekstrak dan Larutan Stock Kombinasi Ekstrak****Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau**

 <p>Serbuk simplisia bawang putih, temu mangga dan jeringau</p>	 <p>Proses maserasi</p>	 <p>Proses penyaringan</p>
 <p>Filtrat hasil penyaringan</p>	 <p>Proses penguapan pelarut</p>	 <p>Hasil sediaan pekat kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau</p>

## 2. Tahap Pemberian Perlakuan

		
<p>Proses injeksi cisplatin</p>	<p>Proses injeksi hormon PMSG</p>	<p>Proses injeksi hormon hCG</p>
		
<p>Proses pencekakan kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau</p>	<p>Proses pengambilan apusan vagina</p>	<p>Proses pembuatan preparat apusan vagina</p>
		
<p>Proses dislokasi hewan coba</p>	<p>Proses pembedahan hewan coba</p>	<p>Proses penimbangan organ</p>

## Lampiran 8. Determinasi Tanaman



**PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR**  
**DINAS KESEHATAN**  
**UPT MATERIA MEDICA BATU**  
 Jalan Lahor No.87 Telp/Fax (0341) 593396. Batu  
**KOTA BATU**

65313

---

Nomor : 074 / ..... A / 102.7 / 2018  
 Sifat : Biasa  
 Perihal : **Determinasi Tanaman Bawang Putih**

Memenuhi permohonan saudara :

Nama / NIM : AHMAD LMI FIRDAUS / 14620078  
 SILVIA AINI / 14620070  
 ATIK NAYLI FAUZIAH / 14620062  
 JESSIKA ANDRIANI / 14620004  
 FATIKA / 14620093  
 ALIF QURROTUL AFDAH L. / 14620050  
 NAILUL MAZIYYAH A. / 14620082

Fakultas : FAKULTAS BIOLOGI  
 UIN MAULANA MALIK IBRAHIM

1. Perihal determinasi tanaman bawang putih  
 Kingdom : Plantae (Tumbuhan)  
 Subkingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)  
 Super Divisi : Spermatophyta (Menghasilkan biji)  
 Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)  
 Kelas : Liliopsida (berkeping satu / monokotil)  
 Sub Kelas : Liliidae  
 Ordo : Liliales  
 Famili : Liliaceae (suku bawang-bawangan)  
 Genus : *Allium*  
 Spesies : *Allium sativum* L.  
 Nama Daerah : Garlic (Inggris), bawang putih (Indonesia), bawang (Jawa), bawang bodas (Sunda),  
 bawang handak (Lampung), kasuna (Bali), lasuna pute (Bugis), bhabang pote (Madura),  
 bawa bodudo (Ternate), kalfeo foleu (Timor).

Kunci Determinasi : 1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10b-11b-12b-13b-14b-15a-109a-110b- 111a-112a-113b-116a-  
 119b-120b-128b-129b-135b-136a-137b.  
 : Habitus: Herba, semusim, tinggi 40-60 cm, berumbi lapis atau siung yang bersusun dan  
 setiap umbi bawang putih terdiri dari sejumlah anak bawang (siung) yang setiap siungnya terbungkus kulit tipis  
 berwarna putih. Batang: Batang semu yang terbentuk dari pelepah-pelepah daun. Daun: Tunggal, memeluk umbi  
 lapis, bentuk mirip pita, putih dan memanjang. Bunga: Majemuk, bentuk bongkol, bertangkai silindris, panjang  
 ±40 cm, hijau, benang sari enam, tangkai sari putih, kepala sari hijau, putik menancap pada dasar bunga,  
 mahkota bentuk bulat telur, ujung runcing, tengahnya bergaris putih. Buah: Batu, bulat, hijau. Biji: Segi tiga,  
 hitam. Akar: Serabut, putih.

2. Morfologi

3. Nama Simplesia : *Alli sativa* Bulbus / Umbi Lapis Bawang Putih.

4. Kandungan : Dari umbi bawang putih per 100 gram mengandung: protein sebesar 4.5 g, lemak 0.20  
 g, hidrat arang 23.1 g, vitamin B1 0.22 mg, vitamin C 15 mg, kalori 95 kal, posfor 134 mg, kalsium 42 mg, zat  
 besi 1 mg, dan air 71 gram. Di samping itu, umbi bawang putih mengandung zat aktif awcin, awn, enzim  
 alinase, germanium, sativine, sinistrine, selenium, scordinin, nicotinic acid, saponin, polifenol dan minyak atsiri  
 yang terdiri atas dialil disulfide, alliopropil disulfide, juga glikosida alliin, dan aliisin.

5. Penggunaan : Penelitian

6. Daftar Pustaka

- Anonim. [http://www.iptek.net.id/Bawang\\_Putih](http://www.iptek.net.id/Bawang_Putih), diakses 21 Oktober 2010.
- Anonim. <http://www.plantamor.com/index.php?plant=60>, diakses 12 Desember 2010.
- Syamsuhidayat, Sri Sugati dan Hutapea, Johny Ria. 1991. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia I*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan.
- Tjitrosoepomo, Gembong. 2005. *Taksonomi Tumbuhan Obat-obatan*. UGM Press, Yogyakarta.
- Van Steenis, CGGJ. 2008. *FLORA*. Pradnya Paramita, Jakarta.

Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.



Batu, 16 Oktober 2018  
 Kepala UPT Materia Medica Batu  
 M. Kes.



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR  
DINAS KESEHATAN  
UPT MATERIA MEDICA BATU

Jalan Lahor No.87 Telp/Fax (0341) 593396. Batu  
KOTA BATU

65313

Nomor : 074 / ..... A / 102.7 / 2018  
Sifat : Biasa  
Perihal : Determinasi Tanaman Temumangga

Memenuhi permohonan saudara :

Nama / NIM : AHMAD LMI FIRDAUS / 14620078  
SILVIA AINI / 14620070  
ATIK NAYLI FAUZIAH / 14620062  
JESSIKA ANDRIANI / 14620004  
FATIKA / 14620093  
ALIF QURROTUL AFDAH L. / 14620050  
NAILUL MAZIYYAH A. / 14620082  
Fakultas : FAKULTAS BIOLOGI  
UIN MAULANA MALIK IBRAHIM

1. Perihal determinasi tanaman temu mangga

Kingdom : Plantae  
Sub Kingdom : Tracheobionta (berpembuluh)  
Super Divisi : Spermatophyta  
Divisi : Magnoliophyta  
Sub divisi : Angiospermae  
Kelas : Monocotyledonae  
Bangsa : Zingiberales  
Suku : Zingiberaceae  
Marga : Curcuma  
Jenis : *Curcuma mangga* Val.  
Sinonim : *Curcuma alba* L.  
Nama Daerah : Temu mangga, koneng joho, koneng lalab, koneng pare, temu bajangan, temu poh.  
Kunci Determinasi : 1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10b-11b-12b-13b-14a-15a-109a-110b-111b-112a-113b-116a-119b-120b-128b-129a-130b-132a.

2. Morfologi : Habitus: Semak, tinggi 1-2 m. Batang: Semu, tegak, lunak, batang di dalam tanah membentuk rimpang, hijau. Daun: Tunggal, berpelepah, lonjong, tepi rata, ujung dan pangkal meruncing, panjang  $\pm 1$  m, lebar 10-20 cm, pertulangan menyirip, hijau. Bunga: Majemuk, di ketiak daun, bentuk tabung, ujung terbelah, benang sari menempel pada mahkota, putih, putik silindris, kepala putik bulat, kuning mahkota lonjong, putih. Buah: Kotak, bulat, hijau kekuningan. Biji: Bulat, coklat. Akar: Serabut, putih.

3. Nama Simplesia : Curcumae manggae Rhizoma / rimpang temu mangga.

4. Kandungan : Rimpang dan daun *Curcuma mangga* mengandung saponin dan flavonoida, di samping itu daunnya juga mengandung polifenol.

5. Penggunaan : Penelitian

6. Daftar Pustaka

- Anonim. [http://www.warintek.ristek.go.id/temu\\_mangga](http://www.warintek.ristek.go.id/temu_mangga), diakses tanggal 9 Januari 2009.
- Syamsulhidayat, Sri Sugati dan Hutapea, Johny Ria. 1994. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia II*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Badan Penelitian Dan Pengembangan
- Van Steenis, CGGJ. 2008. *FLORA: untuk Sekolah di Indonesia*. Pradnya Paramita, Jakarta.

Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Batu, 16 Oktober 2018  
Kepala UPT Materia Medica Batu  
UPT MATERIA MEDICA  
BATU  
Dr. Nugra K.M., Drs., Apt., M.Kes.  
NIP.196111021991031003



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR  
DINAS KESEHATAN  
UPT MATERIA MEDICA BATU  
Jalan Lahor No.87 Telp/Fax (0341) 593396. Batu  
KOTA BATU

65313

Nomor : 074 / ..... A / 102.7 / 2018  
Sifat : Biasa  
Perihal : **Determinasi Tanaman Dlingu / Jeringau**

Memenuhi permohonan saudara :

Nama / NIM : AHMAD LMI FIRDAUS / 14620078  
SILVIA AINI / 14620070  
ATIK NAYLI FAUZIAH / 14620062  
JESSIKA ANDRIANI / 14620004  
FATIKA / 14620093  
ALIF QURROTUL AFDAH L. / 14620050  
NAILUL MAZIYYAH A. / 14620082  
Fakultas : FAKULTAS BIOLOGI  
UIN MAULANA MALIK IBRAHIM

1. Perihal determinasi tanaman jeringau

Kingdom : Plantae  
Sub Kingdom : Tracheobionta (berpembuluh)  
Super Divisi : Spermatophyta  
Divisi : Magnoliophyta  
Sub divisi : Angiospermae  
Kelas : Monocotyledonae  
Bangsa : Arales  
Suku : Araceae  
Marga : Acorus  
Jenis : *Acorus calamus* L.  
Sinonim : *Acorus terrestris* Spreng.

Nama Daerah : Jeringau, jeringau (Indonesia), jeurunger (Aceh), jerango (Gayo), jerango (Batak), jaringgu (Minangkabau), daringo (Sunda), dlingo (Jawa Tengah), jharango (Madura), Jangu (Bali), kaliraga (Flores), jeringo (Sasak), kareango (Makasar), kalamunga (Minahasa), areango (Bugis), ai wahu (Ambon), bila (Buru).

Kunci Determinasi : 1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10b-11b-12b-13b-14a-15b-197b-208a-209a.

2. Morfologi

: Habitus: Herba, tahunan, tinggi  $\pm 75$  cm. Batang: Basah, pendek, membentuk rimpang, putih kotor. Daun: Tunggal, benluk lanset, ujung runcing, tepi rata, pangkal memeluk batang, panjang  $\pm 60$  cm, lebar  $\pm 5$  cm, pertulangan sejajar, hijau. Bunga: Majemuk, bentuk bongkol, ujung meruncing, panjang 20-25 cm, di ketiak daun, tangkai sari panjang  $\pm 2,75$  mm, kepala sari panjang  $\pm 2,75$  mm, kepala sari panjang  $\pm 0,5$  mm, putik 1-1,5 mm, kepala putik meruncing, panjang  $\pm 0,5$  mm, mahkota bulat panjang, panjang 1-1,5 mm, putih. Akar: Serabut, coklat.

3. Nama Simplisia : Acori Rhizorna, Calami Rhizorna / Rimpang Jeringau.

4. Kandungan kimia : Rimpang dan daun *Acorus calamus* mengandung saponin dan flavonoida. Rimpangnya mengandung minyak atsiri (asaron), glikosida (akorina), akoretina, kholina, kalameona, isokalamendiol, epi-isokalamendiol, siobunona, akorona, koronona, trimetil amina, saponin, lendir, aneurin, dan vitamin C.

5. Penggunaan : Penelitian

6. Daftar Pustaka

- Anonim. <http://www.idionline.com/Jeringau>, diakses tanggal 11 Desember 2005.
- Anonim. <http://www.plantamor.com/Dlingu>, diakses tanggal 12 Mei 2010.
- Anonim. <http://www.warintek.ristek.go.id/Dlingu>, diakses tanggal 12 Januari 2010.
- Van Steenis, CGGJ. 2008. *FLORA*. Pradnya Paramita, Jakarta.

Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Batu, 16 Oktober 2018  
Kepala UPT Materia Medica Batu  
UPT MATERIA MEDICA  
BATU  
DINAS KESEHATAN  
PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR  
Dr. Rusli R. M., Drs., Apt., M.Kes.  
NIP.196111021991031003



KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp/Faks. (0341) 558933

Website: <http://biologi.uin-malang.ac.id> Email: [biologi@uin-malang.ac.id](mailto:biologi@uin-malang.ac.id)

### BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Nailul Maziyyah Assa'idah  
NIM : 14620082  
Program Studi : Biologi  
Semester : Ganjil TA. 2018-2019  
Pembimbing : Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si  
Judul Skripsi : Pengaruh Kombinasi Ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* Terhadap Lama Fase Estrus dan Proliferasi Epitel Vagina Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Cisplatin

No.	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	26 Januari 2018	Judul penelitian	1.
2.	1 Februari 2018	BAB I	2.
3.	23 Februari 2018	ACC BAB I	3.
4.	9 Maret 2018	BAB II	4.
5.	15 Maret 2018	ACC BAB II	5.
6.	9 April 2018	BAB III	6.
7.	12 April 2018	ACC BAB III	7.
8.	5 November	ACC BAB IV	8.

Mengetahui,

Malang, 9 November 2018

Ketua Jurusan

Pembimbing Skripsi



Romaidi, M.Si., D.Sc  
NIP. 19810201 200901 1 019

Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si  
NIP. 197109192 000032 0 0001



KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp/Faks. (0341) 558933

Website: <http://biologi.uin-malang.ac.id> Email: [biologi@uin-malang.ac.id](mailto:biologi@uin-malang.ac.id)

### BUKTI KONSULTASI INTEGRASI ISLAM DAN SAINS

Nama : Nailul Maziyyah Assa'idah  
NIM : 14620082  
Program Studi : Biologi  
Semester : Ganjil TA. 2018-2019  
Pembimbing : Mujahidin Ahmad, M.Si  
Judul Skripsi : Pengaruh Kombinasi Ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* Terhadap Lama Fase Estrus dan Proliferasi Epitel Vagina Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Cisplatin

No.	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	5 April 2018	Integrasi BAB I	1.
2.	9 April 2018	Integrasi BAB II	2.
3.	12 April 2018	ACC BAB I dan BAB II	3.
4.	5 November 2018	Integrasi BAB IV	4.
5.	8 November 2018	ACC integrasi BAB IV	5.

Mengetahui

Malang, 9 November 2018

Ketua Jurusan

Pembimbing Skripsi

Romaidi, M.Si., D.Sc  
NIP. 19810201 200901 1 019

Mujahidin Ahmad, M.Sc  
NIDT.19860512 20160801 1 060