

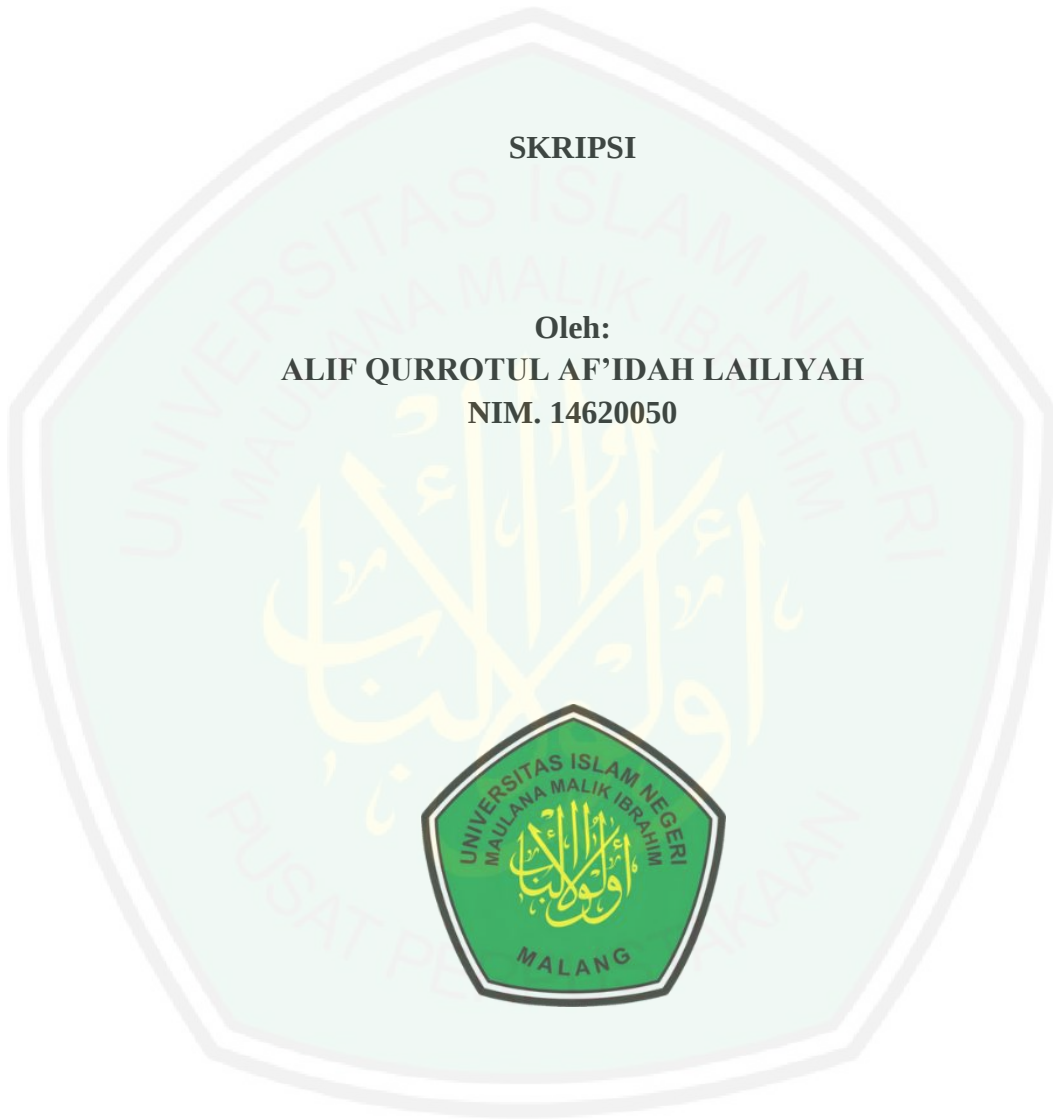
PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BAWANG PUTIH (*Allium sativum* L), TEMU MANGGA (*Curcuma mangga* Val) DAN JERINGAU (*Acorus calamus* L) TERHADAP HISTOLOGI UTERUS TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI CISPLATIN

SKRIPSI

Oleh:

ALIF QURROTUL AF'IDAH LAILIYAH

NIM. 14620050



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

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BAWANG PUTIH (*Allium sativum* L), TEMU MANGGA (*Curcuma mangga* Val) DAN JERINGAU (*Acorus calamus* L) TERHADAP HISTOLOGI UTERUS TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI CISPLATIN

SKRIPSI

Oleh:

**ALIF QURROTUL AF'IDAH LAILIYAH
NIM. 14620050**

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 MALIKIBRAHIM
MALANG
2018**

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK BAWANG PUTIH (*Allium sativum* L), TEMU MANGGA (*Curcuma mangga* Val) DAN JERINGAU (*Acorus calamus* L) TERHADAP HISTOLOGI UTERUS TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI CISPLATIN

SKRIPSI

Oleh:
ALIF QURROTUL AF'IDAH LAILIYAH
NIM. 14620050

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji
pada tanggal: 28 November 2018

Dosen Pembimbing I,



Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si
NIP. 19710919 200003 2 001

Dosen 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 BAWANG PUTIH (*Allium sativum* L), TEMU MANGGA (*Curcuma mangga* Val) DAN JERINGAU (*Acorus calamus* L) TERHADAP HISTOLOGI UTERUS TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI CISPLATIN

SKRIPSI

Oleh:
ALIF QURROTUL AF'IDAH LAILIYAH
NIM. 14620050

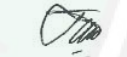
Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan
Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal: 28 November 2018

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. 19710919 200003 2 001

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

Segala puji syukur dan sembah sujud telah terpanjatkan kepada Tuhan semesta alam atas keagungan nikmat dan karunia Allah SWT, sehingga kita masih diberi kesempatan untuk terus berdzikir, beramal shaleh serta bemunajat atas nikmat dan rahmat yang tak terhitung jumlahnya. Taklupa pula terpanjatkan kepada baginda agung, sang pembawa perubahan Nabi besar Muhammad SAW atas jasa dan perjuangannya mengenalkan agama agung Allah SWT serta membawa seluruh umatnya menuju jaman pergerakan dan pencerahan serta penuh keridhoan yakni *Addinul Islam*.

“Berikut halaman persembahan kepada seluruh yang tersebut, atas semua do’a serta dukungannya sebagai ungkapan perwakilan rasa bahagia ini”

1. Abi Muhibbat dan Ibuk Siti Ma’udah, atas semua bentuk pendidikan, pengajaran, do’a dan dukungan moral yang telah terberikan selama 22 tahun yang penuh haru serta sangat berharga ini.
2. Adik Nihlah Sahilah, atas semua dukungan dan teman dalam menjalani hidup dalam ikatan keluarga yang diharapkan bias menjadi penerus perjuangan ayah dan ibu.
3. Keluarga besar Bani Sama’un dan Bani Mukelar yang telah memberikan dukungan dan do’a untuk kemudahan dan kelancaran studiku serta tercapainya segala cita-citaku.
4. Ibu dan Bapak Dosen Pembimbing, ibu Dr.drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si dan bapak Mujahidin Ahmad, M.Sc yang telah memberikan arahan dan bimbingannya hingga sampai kepada tahap ini.
5. Taklupa pula kepada seluruh sivitas akademika Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, atas semua fasilitas serta layanan yang diberikan sehingga mempermudah dalam menuju tahap ini.
6. Kepada Tim JKT 18 (Silvia, Fatika, Ziyah, Atik, Ilmi dan Jessika) atas bantuan serta kerja keras kebersamaan yang telah dilalui.

7. Seluruh keluarga besar serta teman seperjuangan Jurusan Biologi angkatan 2014 “Telomer”, sebagai teman berpijak dan berjalan selama 4 tahun yang sangat berarti.
8. Serta seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu yang turut membantu dan memotivasi hingga terselesaikan karya ini.

Sekian lembar persembahan yang sederhana ini. Semoga kebermanfaatan tetap menjadi teman bagi diri ini. Kebesaran dan kesempurnaan hanya milik Tuhan semesta alam Allah SWT. Kekurangan dan kelemahan sudah menjadi kodrat dari hambaNya. *Wallahua'lam.*



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Alif Qurrotul Af'idah Lailiyah
 NIM : 14620050
 Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Biologi
 Judul Penelitian : Pengaruh Kombinasi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* L), Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val) dan Jeringau (*Acorus calamus* L) Terhadap Histologi Uterus Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Cisplatin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-banar 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, 7 Desember 2018
 Yang membuat pernyataan,



Alif Qurrotul Af'idah Lailiyah

NIM. 14620050

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 Bawang Putih (*Allium sativum* L), Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val) dan Jeringau (*Acorus calamus* L) terhadap Histologi Uterus Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Cisplatin.

Af'idah, Alif Qurrotul., Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si., Mujahidin Ahmad,
M.Sc

ABSTRAK

Rendahnya kadar estrogen pada wanita infertil menyebabkan terjadinya penurunan tebal lapisan uterus dan jumlah kelenjar endometrium, sehingga uterus tidak mampu menjalankan fungsinya ketika terjadi kehamilan. Kondisi tersebut perlu diperbaiki dengan kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau sebagai agen fitoestrogen untuk mengatasi masalah infertilitas akibat defisiensi estrogen alami tubuh. Kombinasi ekstrak tersebut diketahui memiliki senyawa aktif isoflavonoid dan triterpen glikoside yang termasuk kelompok fitoestrogen, sehingga dapat memberikan efek estrogenik pada uterus tikus yang diinduksi cisplatin. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau terhadap histopatologi uterus tikus yang diinduksi cisplatin. Penelitian jenis eksperimental ini menggunakan desain Rancangan Acak Lengkap dengan 7 perlakuan dan 4 kali ulangan. Data dianalisis menggunakan uji ANOVA dan BNJ 5% untuk mengetahui beda antar perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat efek kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau terhadap histologi uterus tikus yang diinduksi cisplatin dalam meningkatkan tebal endometrium dan jumlah kelenjar endometrium dengan dosis optimal sebesar 75 mg / Kg BB.

Kata kunci: kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau, uterus, cisplatin

The Effect Extract Combination of Garlic (*Allium sativum L*), Temu Mango *Curcuma mangga Val*) and Jeringau (*Acorus calamus L*) against Uterus Histology of Rat (*Rattus norvegicus*) Induced by Cisplatin.

Afidah, Alif Qurrotul., Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si., Mujahidin Ahmad, M.Sc

ABSTRACT

The lower of estrogen levels in infertile women cause a decrease in the thickness of uterine layer and the number of endometrial glands, so the uterine is unable to carry out the function when occurring pregnancy. The condition needs to be corrected with a combination of garlic extract, temu mangga and jeringau as phytoestrogen agents to overcome infertility problems because the body's natural estrogen deficiency. The combination of extracts is known to have active isoflavonoids and triterpenes glycosides which include in the phytoestrogen group, so that it can provide estrogenic effects on the uterine of mice that is induced by cisplatin. The purposes of the research are to determine the influence of the combination of garlic extract, temu mangga and jeringau against uterine histopathology of mice that is induced by cisplatin. The type of experimental research used a completely randomized design with 7 treatments and 4 replications. Data were analyzed using ANOVA test and BNJ 5% to find out the difference between treatments. The results showed that there was effect combination of garlic extract, temu mangga and jeringau on uterine histology of rats induced by cisplatin in increasing endometrial thickness and the number of endometrial glands at an optimal dose of 75 mg / kg bw.

Keywords: Combination extract of garlic, mango and jeringau, uterine, cisplatin

ملخص البحث

الأفنده، أليف قرة 2018. تأثير مزيج الاستخراج *Allium sativum* و *Mangga Curcuma* على الأنسجة المستحثة لفئران 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: مزيج الاستخراج الثوم، كركم المانجو، و جريغاو، الرحم، سيسبلاتين

انخفاض مستويات الاستروجين في النساء العقم يسبب انخفاض في سمك بطانة الرحم وعدد غدد بطانة الرحم، بحيث الرحم لا يقدر ان يقوم بوظائفه عند حدوث الحمل. هذا الشرط يحتاج إلى تصحيح مع مزيج كعوامل الاستروجين النباتية للتغلب على مشاكل العقم بسبب نقص جريغاو، المانجو و استخراج الثوم ايسوفلافونيد نشطة و تيتيرين الأستروجين الطبيعي الجسم. عرف المزيج الاستخراج له المركب النشط التي تنتمي إلى مجموعة الاستروجين النباتية، يمكن أن يوفر آثار استروجين على رحم الفئران جليكوسيد الذي يسببها سيسبلاتين. الاهداف البحث هي لتحديد تأثير مزيج استخراج الثوم، المانجو، وجريغاو على علم أمراض الأنسجة الفئران المسبب سيسبلاتين. استخدم هذا النوع البحث التجريبية تصميمًا عشوائيًا 5 ٪ لمعرفة BNJ انوفا و بالكامل مع 7 معالجات و 4 مكررات. تحليل البيانات هو باستخدام اختبار الفرق بين العلاجات. وأظهرت النتائج أن هناك تأثير الجمع بين مستخلص الثوم، والالتقاء بالمانجو والجريغاو على أورام الرحم من الفئران الناجم عن سيسبلاتين في زيادة سمك بطانة الرحم وعدد غدد بطانة الرحم مع جرعة مثالية من 75 ملغم / كغ من وزن الجسم.

MOTTO

Tiga pilar dalam mencapai impian adalah
USAHA, BERDO'A DAN TAWAKKAL 'ALALLAH

ISTIQOMAH dan **BERSABARLAH** dalam menggapai ridlo-Nya.

Sebab, kita yang hanya punya ingin, ALLAH lah yang punya izin,

DIA lah Yang Maha Mengerti apa yang terbaik untuk hamba-Nya

KATA PENGANTAR



Assalamu 'alaikumWr. Wb

Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah yang telah dilimpahkan-Nya sehingga skripsi dengan judul **PENGARUH Kombinasi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* L), Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val), Dan Jeringau (*Acorus calamus* L) Terhadap Histologi Uterus Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Cisplatin** ini dapat diselesaikan dengan baik. Sholawat serta salam akan tetap tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang telah mengantarkan manusia ke jalan kebenaran.

Keberhasilan penulisan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, arahan, dan bantuan dari berbagai pihak, baik berupa pikiran, motivasi, tenaga, maupun do'a. Karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. H. Abdul Haris, M.Ag, selaku Rektor Universitas Islam Negeri 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 Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr.drh.Bayyinatul Muchtaromah, M.Si, selaku pembimbing skripsi bidang Biologi serta Bapak Mujahidin Ahmad, M.Sc, selaku dosen pembimbing skripsi bidang Integrasi Sains dalam Islam yang telah memberikan arahan, bimbingan dan memberikan waktu untuk membimbing penulis
5. Bapak dan Ibu dosenserta staf jurusan Biologi maupun Fakultas yang selalu membantu dan memberikan dorongan semangat semasa kuliah.
6. Kedua orang tua penulis (Abi Muhibbat dan Ibu Siti Maf'udah) yang sebenarnya lebih dari layak untuk mendapatkan posisi pertama dalam ucapan

terima kasih ini, sebagai pihak yang tidak pernah berhenti serta selalu memberikan pendidikan yang sebenarnya, ilmu, dorongan semangat, do'a, kasih sayang, inspirasi, dan motivasi serta dukungan kepada penulis semasa menuntut ilmu hingga akhir pengerjaan skripsi ini.

7. Tim Jokotoloe (JKT 18), (Silvia, Ziyah, Atik, Fatika, Ilmi dan Jessica) terima kasih yang tak ternilai atas dukungan, semangat dan kerjasamanya selama proses pengerjaan skripsi ini.
8. Sahabat-sahabat Biologi angkatan 2014, terima kasih atas berbagai pengalaman serta bantuan dan motivasi dalam penyelesaian penulisan skripsi ini.
9. Serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, atas keikhlasan bantuan motivasi, do'a, dan saran, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah SWT membalas kebaikan mereka semua. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak terutama dalam pengembangan ilmu biologi di bidang terapan. Amin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 7 Desember 2018

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	vi
HALAMAN PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
ملخص البحث	x
MOTTO	xi
KATA PENGANTAR.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xx
DAFTAR TABEL	xxi
DAFTAR LAMPIRAN	xxii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	8
1.3 Hipotesis	8
1.4 Tujuan	8
1.5 Manfaat	8
1.6 Batasan Masalah	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 Infertilitas.....	10
2.1.1 Definisi Infertilitas	10
2.1.2 Faktor Penyebab Infertilitas pada Wanita	11
2.2 Tanaman Bawang Putih (<i>Allium sativum</i> L)	13
2.2.1 Tinjauan Umum Bawang Putih (<i>Allium sativum</i> L)	13

2.2.2 Kandungan Kimia dan Khasiat Bawang Putih (<i>Allium sativum</i> L)	14
2.3 Tanaman Jeringau (<i>Acorus calamus</i> L).....	17
2.3.1 Tinjauan Umum Jeringau (<i>Acorus calamus</i> L).....	17
2.3.2 Kandungan Kimia dan Khasiat Jeringau (<i>Acorus calamus</i> L).....	19
2.4 Tanaman Temu Mangga (<i>Curcuma mangga</i> Val)	20
2.4.1 Tinjauan Umum Temu Mangga (<i>Curcuma mangga</i> Val)	20
2.4.2 Kandungan Kimia dan Khasiat Temu Mangga (<i>Curcuma mangga</i> Val)	22
2.5 Tinjauan tentang Ekstraksi.....	23
2.6 Tinjauan Tentang Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	26
2.7 Organ Reproduksi Uterus	28
2.7.1 Morfologi dan Anatomi Organ Uterus.....	28
2.7.2 Histologi Organ Uterus	30
2.7.3 Fisiologi Organ Uterus	34
2.8 Mekanisme Senyawa Aktif Bawang Putih, Jeringau dan Temu Mangga Terhadap Tebal Uterus dan Jumlah Kelenjar Endometrium ...	36
2.9 Tinjauan Obat Kimia.....	41
2.9.1 Cisplatin	41
2.9.2 Kloromifen Sitrat	43
BAB III METODE PENELITIAN	46
3.1 Rancangan Penelitian.....	46
3.2 Waktu dan Tempat	46
3.3 Variabel Penelitian.....	46
3.4 Penentuan Populasi dan Sampel	47
3.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	47
3.5.1 Alat.....	47
3.5.2 Bahan	47
3.6 Prosedur Penelitian	48
3.6.1 Persiapan Hewan Coba	48
3.6.2 Penentuan Dosis Perlakuan.....	48

3.6.3	Pembagian Kelompok Perlakuan.....	49
3.6.4	Preparasi Simplisia Sampel Tumbuhan	50
3.6.5	Ekstraksi Kombinasi Ramuan Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau dengan Metode Maserasi.....	50
3.6.6	Penentuan Dosis Kломifen Sitrat.....	51
3.6.7	Pembuatan Mucilago Na CMC 0,5 %	51
3.6.8	Pemberian Perlakuan	51
3.6.8.1	Pemberian Obat Infertil (Cisplatin).....	51
3.6.8.2	Penyeragaman Siklus Estrus	52
3.6.8.3	Pengecekan Siklus Estrus dengan Metode Apus Vagina	52
3.6.8.4	Pemberian Ekstrak.....	53
3.6.9	Pengambilan Data	53
3.6.9.1	Pengambilan Organ Uterus	53
3.6.9.2	Pembuatan Preparat Histologi Uterus	53
3.6.9.3	Pengamatan Histologi Uterus	55
3.6.9.3.1	Pengamatan Tebal Lapisan Endometrium, Miometrium dan Perimetrium Uterus	55
3.6.9.3.2	Pengamatan Jumlah Kelenjar Endometrium Uterus	56
3.6.10	Analisis Data.....	57
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		58
4.1	Pengaruh Kombinasi Ekstrak Bawang Putih (<i>Allium sativum</i> L), Temu Mangga (<i>Curcuma mangga</i> Val) dan Jeringau (<i>Acorus calamus</i> L) Terhadap Tebal Endometrium, Miometrium dan Perimetrium Tikus yang Diinduksi Cisplatin	58
4.2	Pengaruh Kombinasi Ekstrak Bawang Putih (<i>Allium sativum</i> L), Temu Mangga (<i>Curcuma mangga</i> Val) dan Jeringau (<i>Acorus calamus</i> L) terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium Tikus yang Diinduksi Cisplatin	68
BAB V PENUTUP		81
5.1	Kesimpulan	81
5.2	Saran	81
DAFTAR PUSTAKA		82
LAMPIRAN.....		91

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Morfologi Umbi Lapis Bawang Putih	13
Gambar 2.2 Morfologi Tanaman Rimpang Jeringau	18
Gambar 2.3 Morfologi Tanaman Rimpang Temu Mangga	21
Gambar 2.4 Struktur Anatomi Uterus Pada Tikus	29
Gambar 2.5 Struktur Histologi Uterus Tikus	31
Gambar 2.6 Jalur Klasik Signal Transduksi Estrogen	40
Gambar 2.7 Struktur Kimia Cisplatin	42
Gambar 3.1 Struktur Anatomi Uterus Pada Tikus	53
Gambar 3.2 Skema Pengukuran Tebal Endometrium, Miometrium dan Perimetrium	55
Gambar 3.3 Kelenjar Uterus Tikus Dengan Pewarnaan HE	56
Gambar 4.1 Histologi Uterus Tikus dengan Pewarnaan HE Pada Perbesaran 40x	59
Gambar 4.2 Histologi Uterus Tikus dengan Pewarnaan HE Pada Perbesaran 100x	69

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Rata-rata Tebal Endometrium, Miometrium, dan Perimetrium Pada Histologi Uterus Tikus yang Diinduksi Cisplatin	61
Tabel 4.2 Ringkasan ANOVA tentang Efek Kombinasi Ekstrak Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau terhadap Tebal Lapisan Endometrium, Miometrium dan Perimetrium Tikus yang Diinduksi Cisplatin.....	62
Tabel 4.3 Ringkasan BNJ 5% tentang Efek Kombinasi Ekstrak Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau terhadap Tebal Endometrium Tikus yang Diinduksi Cisplatin.....	65
Tabel 4.4 Ringkasan ANOVA tentang Efek Kombinasi Ekstrak Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium Tikus yang Diinduksi Cisplatin.....	71
Tabel 4.5 Ringkasan BNJ 5% tentang Efek Kombinasi Ekstrak Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium Tikus yang Diinduksi Cisplatin.....	72

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis Perlakuan.....	91
Lampiran 2. Data Perhitungan Tebal Endometrium, Miometrium, Perimetrium dan Jumlah Kelenjar Endometrium	93
Lampiran 3. Hasil Uji Statistik SPSS.....	94
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian.....	98

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menambah dan memperbanyak keturunan merupakan suatu hal yang sangat dianjurkan dalam Islam. Hal ini sebagaimana yang ditunjukkan dalam salah satu hadits Nabi SAW yang berbunyi:

تَزَوَّجُوا الْوَدُودَ فَإِنِّي مُكَاتِّرٌ 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).

Berdasarkan penjelasan hadist tersebut, dapat diketahui bahwa Nabi SAW memerintahkan kepada umatnya untuk memperbanyak keturunan, yang mana hal ini termasuk tujuan utama pernikahan dan diperintahkannya menikahi perempuan-perempuan yang subur untuk tujuan tersebut. Hadits ini sebagai keutamaan bagi orang-orang yang memperbanyak keturunannya dengan cara yang halal, karena dengan itu berarti terdapat usaha untuk mewujudkan keinginan Nabi SAW, yaitu berbangga dalam hal banyaknya jumlah pengikut pada hari kiamat di hadapan nabi-nabi yang lain (Jauziyah, 2000).

Muktamar kedua Lembaga Riset Islam di Kairo tahun 1385 H/1965 M juga menetapkan keputusan bahwa sesungguhnya Islam menganjurkan untuk menambah dan memperbanyak keturunan, karena banyaknya keturunan dapat memperkuat umat Islam secara sosial, ekonomi, militer, menambah kemuliaan dan kekuatan (Sarwat, 2017). Anak merupakan anugerah dan nikmat yang besar di sisi

Allah SWT. Semakin banyak anak yang mampu dilahirkan kemudian dididik akhlak dan agamanya dengan baik, maka semakin besar pula kebaikan dan pahala yang diperoleh orang tuanya. Akan tetapi, hal ini tentu tidak bisa terwujud apabila pasangan suami istri didiagnosis memiliki gangguan pada organ reproduksinya yang kemudian menyebabkan masalah infertilitas (kemandulan).

Infertilitas adalah keadaan dimana seorang pasangan gagal dalam mencapai kehamilan setelah bersenggama secara teratur sekurang-kurangnya selama waktu satu tahun tanpa menggunakan alat kontrasepsi (Depkes RI, 2006). Infertilitas merupakan masalah kesehatan reproduksi yang menjadi ancaman bagi setiap pasangan yang berkeinginan untuk mendapatkan keturunan. Kondisi ini dialami oleh sekitar 10-15% pasangan usia subur di dunia (WHO, 2012).

Infertilitas lebih banyak dialami oleh wanita yaitu 12,5% dibandingkan pria yaitu 10,1% (Hadibroto, 2013). Terdapat banyak faktor yang dapat menyebabkan wanita mengalami masalah infertilitas salah satunya adalah adanya gangguan atau disfungsi pada organ reproduksi seperti ovarium (Roupa, 2009). Ovarium yang mengalami penurunan fungsi tidak dapat merespon sinyal gonadotropin untuk mensintesis dan mensekresi estrogen sehingga kadar estrogen dalam tubuh menjadi rendah (Corwin, 2009). Hal ini dikarenakan tidak terjadinya regenerasi folikel ovarium yang apabila terus berlanjut akan menghambat proses ovulasi sehingga mempengaruhi tingkat kesuburan individu.

Model infertil pada hewan coba dalam penelitian ini digunakan cisplatin sebagai pemicu rusaknya folikel primordial pada ovarium tikus. Cisplatin merupakan agen kemoterapi untuk pengobatan berbagai macam kanker yang

memiliki efek samping gonadotoksik, sehingga dapat memicu kegagalan ovarium prematur (*Premature Ovarian Failure*), perubahan siklus estrus, peningkatan apoptosis folikuler dan penurunan produksi *Anti-Mullerian Hormone* (AMH) (Erbas, 2014). Gonfloni (2010) memaparkan bahwa cisplatin bekerja merusak folikel ovarium melalui mekanisme kerusakan DNA yang ditandai dengan teraktivasinya protein c-Abl tirosin kinase. Hal ini dapat meningkatkan akumulasi protein TAp63 yang berperan dalam mediasi terjadinya apoptosis folikel primordial ovarium.

Hilangnya folikel ovarium mengakibatkan berkurangnya kadar estrogen dalam tubuh sehingga dapat mempengaruhi perubahan fisiologis pada organ reproduksi salah satunya yaitu uterus. Uterus adalah organ reproduksi wanita yang mempunyai peranan utama sebagai tempat perkembangan sebuah janin (Partodihardjo, 1988). Berdasarkan strukturnya, uterus tersusun dari 3 jenis lapisan, yaitu endometrium (tunika mukosa-submukosa), miometrium (tunika muskularis) dan perimetrium (tunika serosa) (Johnson, 1999).

Uterus menjadi salah satu organ reproduksi yang struktur dan fungsinya dipengaruhi oleh aktivitas hormon estrogen karena memiliki reseptor estrogen yang dapat berinteraksi dengan estrogen maupun senyawa yang mempunyai struktur mirip estrogen seperti fitoestrogen (Ariyanti, 2016). Ketika uterus terkena dampak dari penurunan hormon estrogen maka yang terjadi adalah penurunan tingkat kesuburan (fertilitas). Baziad (2003) menyatakan bahwa rendahnya kadar estrogen dalam darah wanita menyebabkan terjadinya atropi pada endometrium dan menurunnya tebal lapisan endometrium menjadi < 5 mm, dinding pembuluh darah

menjadi tipis dan rapuh yang berakibat pada penurunan jumlah kelenjar endometrium sehingga uterus tidak mampu menjalankan fungsinya ketika terjadi kehamilan.

Adanya gangguan atau disfungsi pada uterus akan mempengaruhi implantasi embrio sehingga dapat menyebabkan infertilitas. Gangguan infertilitas ini dapat dilihat melalui struktur mikroanatomi uterus berdasarkan indikator tebal tipisnya lapisan penyusun dinding uterus yaitu, endometrium, miometrium, perimetrium dan jumlah kelenjar endometrium.

Berbagai pengobatan telah dilakukan untuk mengatasi masalah infertilitas di antaranya melalui operasi, terapi dengan obat-obatan sintetik dan *In vitro fertilization* (IVF) atau teknologi reproduksi bantuan (*Assisted Reproduction Technology*). Akan tetapi, hal ini juga belum tentu menjamin keberhasilan untuk mendapatkan kehamilan dan kelahiran bayi dalam keadaan hidup. Ditambah lagi dengan tingginya biaya yang dibutuhkan untuk proses IVF dan efek samping dari penggunaan obat-obatan kimia (Delosantos, 2012).

Oleh karena itu, masyarakat saat ini lebih cenderung kembali ke alam (*back to nature*) untuk memanfaatkan berbagai tumbuh-tumbuhan sebagai bahan pengobatan terhadap gangguan reproduksi (Dewoto, 2007). Fakta tersebut juga diperkuat oleh data WHO bahwa sekarang ini sekitar 80% orang di dunia menggunakan tanaman herbal untuk memelihara kesehatannya (Wulandari, 2001). Selain itu, secara umum penggunaan obat tradisional dari tumbuh-tumbuhan dinilai lebih aman karena efek samping yang mungkin ditimbulkan relatif lebih kecil daripada penggunaan obat modern, mudah didapat dan tentunya relatif murah.

Allah SWT telah menciptakan berbagai macam tumbuh-tumbuhan di bumi ini adalah untuk memenuhi kebutuhan hidup manusia tidak hanya sebatas sebagai sumber makanan dan minuman, namun juga sebagai bahan obat. Sebagaimana firman Allah Ta'ala dalam Q.S As-Syu'ara (26): 7:

أَوْ لَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: “dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam **tumbuh-tumbuhan yang baik**? (Q.S, Asy-Syu'ara: 7)

Berdasarkan tafsir Jalalain, kata “كَرِيمٍ” (yang baik) antara lain digunakan untuk mensifati suatu objek dengan arti yang baik, dalam hal ini adalah kata “زَوْجٍ” (tumbuh-tumbuhan) (Mahalli dan Suyuthi, 2000). Jadi, kata tersebut berfungsi untuk menjelaskan yang dimaksud dengan tumbuh-tumbuhan yang baik adalah tumbuh-tumbuhan yang dapat bermanfaat bagi manusia dan tidak bersifat merugikan, termasuk di dalamnya adalah dapat dimanfaatkan untuk bahan pengobatan dalam mengatasi masalah infertilitas.

Beberapa tumbuhan yang memiliki potensi sebagai bahan pengobatan infertilitas adalah bawang putih (*Allium sativum* L), jeringau (*Acorus calamus* L), dan temu mangga (*Curcuma mangga* Val). Ketiga tumbuhan tersebut telah dipercaya oleh masyarakat Madura sebagai penyusun utama ramuan jamu subur kandungan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi gangguan infertilitas.

Adanya aktivitas antioksidan dan antifungi dari kombinasi ketiga tumbuhan tersebut dianggap menjadi faktor penting untuk meningkatkan fertilitas. Hal ini dibuktikan pada penelitian Ahmad (2015) yang menyatakan bahwa kontribusi tingginya aktivitas antioksidan jamu subur kandungan dimungkinkan berasal dari

bawang putih yang berdasar uji DPPH memiliki nilai IC_{50} 383.56 $\mu\text{g/mL}$, selanjutnya jeringau yang memiliki nilai IC_{50} 335.67 $\mu\text{g/mL}$ dan nilai IC_{50} temu mangga adalah 32.482 $\mu\text{g/mL}$. Tingginya aktivitas antioksidan pada kombinasi ketiga tumbuhan tersebut memungkinkan adanya perbaikan pada kerusakan sel penyusun organ reproduksi untuk meningkatkan fertilitas.

Berdasarkan penelitian Azzahra (2015), uji senyawa fitokimia yang terdapat dalam kombinasi ketiga tanaman tersebut dengan metode KLT ekstrak etanol 70%, menunjukkan bahwa bawang putih terbukti mengandung senyawa alkaloid dan triterpenoid, jeringau mengandung senyawa flavonoid, alkaloid dan triterpenoid, selanjutnya temu mangga terbukti mengandung senyawa alkaloid dan triterpenoid. Menurut Nurhuda (1995), berbagai senyawa bioaktif pada tumbuhan, khususnya senyawa-senyawa isoflavonoid, alkaloid, steroid dan triterpenoid merangsang pembentukan estrogen pada mamalia dan merupakan kelompok senyawa fitoestrogen.

Fitoestrogen adalah senyawa yang memiliki rumus kimia yang sama persis dengan estrogen endogen dan dapat menghasilkan efek estrogenik yang mirip estrogen alami tubuh (Sitasiwi, 2008). Aktivitas proliferasi yang terjadi pada uterus sebagai efek pemberian senyawa fitoestrogen yaitu melalui mekanisme seperti yang diterangkan oleh Cooke (1998), bahwa fitoestrogen akan menempati reseptor hormon estrogen dan membentuk kompleks ikatan di dalam sitosol. Kompleks estrogen-reseptor kemudian berdifusi ke dalam nukleus dan melekat pada DNA sehingga menginisiasi terjadinya transkripsi mRNA dan translasi untuk menghasilkan protein pengeksresi proliferasi sel target. Hal ini pada target uterus

akan meningkatkan tebal lapisan endometrium, miometrium, perimetrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus.

Sebagaimana hasil penelitian terdahulu oleh Mardyana (2017), menyebutkan bahwa kandungan fitoestrogen isoflavon dalam kombinasi ekstrak etanol bawang putih, jeringau dan temu mangga secara signifikan dapat meningkatkan tebal lapisan endometrium, miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus tikus normal pada dosis 75 mg/kg BB. Penelitian Ariyanti (2016) menunjukkan bahwa bawang putih memiliki kandungan fitoestrogen sebesar 603,6 per 100 gram. Beberapa kandungan fitoestrogen yang ditemukan pada bawang putih berdasarkan penelitian Lilian (2006) di antaranya *genistein*, *secoisolariciresinol*, *glycitein*, *formononetin*, *coumestrol*, *pinoresinol*, *lariciresinol*, *daidzein* dan *matairesinol*. Selanjutnya, hasil penelitian Yusmalasari (2017) juga menyatakan bahwa kandungan senyawa fitoestrogen isoflavon yang terdapat dalam kombinasi ekstrak etanol bawang putih, jeringau dan temu mangga dapat menghasilkan kenaikan kadar estrogen maupun progesteron dibandingkan pada tikus normal tanpa perlakuan (kontrol negatif).

Pemahaman mengenai reproduksi secara menyeluruh dan mendalam serta mengembangkan penelitian terdahulu dengan penggunaan tikus yang diinduksi cisplatin merupakan bekal untuk dapat mengatasi masalah infertilitas. Oleh karena itu, dilakukan penelitian ini untuk mengetahui potensi kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau dalam meningkatkan tebal lapisan endometrium, miometrium, perimetrium dan jumlah kelenjar endometrium tikus setelah diberi cisplatin.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu apakah terdapat pengaruh kombinasi ekstrak bawang putih (*Allium sativum* L), temu mangga (*Curcuma mangga* Val) dan jeringau (*Acorus calamus* L) terhadap histologi uterus tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi cisplatin?

1.3 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini yaitu terdapat pengaruh kombinasi ekstrak bawang putih (*Allium sativum* L), temu mangga (*Curcuma mangga* Val) dan jeringau (*Acorus calamus* L) terhadap histologi uterus tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi cisplatin.

1.4 Tujuan

Tujuan pada penelitian ini yaitu untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh kombinasi ekstrak bawang putih (*Allium sativum* L), temu mangga (*Curcuma mangga* Val) dan jeringau (*Acorus calamus* L) terhadap histologi uterus tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi cisplatin.

1.5 Manfaat

Manfaat pada penelitian ini di antaranya:

1. Manfaat penelitian secara teoritis adalah untuk memberikan informasi ilmiah mengenai histologi uterus tikus (*Rattus noervegicus*) yang didinduksi cisplatin setelah pemberian kombinasi ekstrak bawang putih (*Allium sativum* Linn), temu mangga (*Curcuma mangga* Val) dan jeringau (*Acorus calamus* L).

2. Manfaat penelitian secara aplikatif adalah diharapkan hasil dari penelitian ini dapat menjadi acuan untuk menemukan dosis kombinasi ekstrak bawang putih (*Allium sativum* L), temu mangga (*Curcuma mangga* Val) dan jeringau (*Acorus calamus* L) yang tepat bagi manusia dalam mengatasi masalah infertilitas.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini di antaranya:

1. Proses ekstraksi sampel tumbuhan menggunakan metode maserasi.
2. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi adalah etanol p.a 70%.
3. Sampel tumbuhan yang digunakan adalah umbi bawang putih (*Allium sativum* L), jeringau (*Acorus calamus* L), dan rimpang temu mangga (*Curcuma mangga* Val.) yang berasal dari UPT Materia Medika Batu.
4. Komposisi bahan mengacu pada ramuan jamu subur kandungan Jokotole.
5. Parameter penelitian adalah histologi uterus yang meliputi tebal endometrium, miometrium, perimetrium dan jumlah kelenjar endometrium.
6. Pembedahan pada hewan coba dilakukan setelah pemberian perlakuan pada fase estrus.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infertilitas

2.1.1 Definisi Infertilitas

Infertilitas adalah gangguan pada sistem reproduksi yang menyebabkan kegagalan dalam memperoleh kehamilan, walaupun telah bersenggama dalam kurun waktu 1 tahun atau lebih sebanyak 2-3 kali seminggu tanpa penggunaan alat kontrasepsi (Djuwantono, 2008). Sedangkan menurut World Health Organization (2012), infertilitas adalah ketidakmampuan mencapai kehamilan, mempertahankan kehamilan dan membawa kehamilan menuju kelahiran hidup.

Seorang pasangan suami-istri dianggap fertil untuk bisa memiliki keturunan apabila sistem dan fungsi reproduksi dari suami tergolong sehat yang ditandai dengan kemampuan menghasilkan sperma berkualitas dan menyalurkan spermanya ke dalam organ reproduksi istri. Seperti halnya pada suami, seorang juga istri dianggap fertil apabila mempunyai sistem dan fungsi reproduksi yang sehat ditandai dengan kemampuan memproduksi sel telur yang dapat dibuahi oleh sperma dan mempunyai rahim yang dapat mempertahankan perkembangan embrio sampai bisa dilahirkan. Dengan demikian, apabila suatu pasangan suami-istri tidak memiliki kedua faktor yang telah diuraikan di atas, maka pasangan tersebut dianggap tidak memiliki kemampuan untuk memperoleh keturunan atau infertil (Djuwantono, 2008).

Infertilitas menurut medis dapat dibedakan menjadi 2 jenis, sebagai berikut (Djuwantono, 2008):

1. Infertilitas primer, adalah suatu kondisi ketika pasangan suami istri tidak memiliki kemampuan dan bahkan belum pernah mempunyai keturunan sebelumnya, walaupun telah bersenggama sebanyak 2-3 kali seminggu dalam waktu setahun atau lebih tanpa penggunaan alat kontrasepsi.
2. Infertilitas sekunder, adalah suatu kondisi ketika pasangan suami istri yang sebelumnya sudah atau pernah mempunyai keturunan tetapi saat ini belum mampu mempunyai keturunan lagi setelah 1 tahun bersenggama sebanyak 2-3 kali seminggu tanpa penggunaan alat kontrasepsi.

2.1.2 Faktor Penyebab Infertilitas pada Wanita

Infertilitas dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Beberapa yang dapat menyebabkan infertilitas pada wanita antara lain usia wanita, lama waktu mencoba mengandung, masalah kesehatan akibat adanya kelainan mekanis yang mengganggu fertilisasi, gangguan ovulasi dan kelainan anatomis (Tara dan Alice, 2007). Menurut Octavianny (2016), seiring bertambahnya usia, semakin sulit pula untuk memperoleh keturunan, yang artinya kemampuan infertilitasnya menjadi semakin menurun. Umur 20-24 tahun fertilitas wanita mencapai 100%, umur 30-34 tahun menurun menjadi 85%, umur 35-39 tahun menurun menjadi 60% dan pada umur 40-44 tahun menurun menjadi 25%. Selain itu, kegagalan ovulasi (anovulasi) dapat dipicu karena menurunnya produksi *gonadotrophin releasing hormone* (GnRH) oleh hipotalamus (40% kasus), *polycystic ovary syndrome* (PCOS) (30%

kasus), sekresi hormon prolaktin oleh tumor hipofisis (20% kasus), dan kegagalan ovarium dini (10%).

Infertilitas juga dapat disebabkan karena adanya kelainan mekanis sehingga pembuahan menjadi terhambat. Kelainan mekanis tersebut di antaranya kelainan tuba, endometriosis, stenosis kanalis servikalis atau hymen, fluor albus, dan kelainan uterus. Kelainan anatomis seperti kelainan pada tuba, dapat dipicu akibat terjadinya penyempitan, perlekatan dan penyumbatan pada saluran tuba (Lanshen, 2007). Kelainan uterus dapat diakibatkan karena faktor genetik, bentuk yang tidak normal dan terdapat penyekat, serta endometriosis akut dapat mengakibatkan disfungsi pada ovarium, peritoneum dan tuba (Alan dan Micah, 2010).

Pola hidup seperti kebiasaan merokok dan mengonsumsi alkohol menurut Balen (2003), juga dapat menyebabkan terjadinya infertilitas. Beberapa zat yang terkandung di dalam rokok merupakan zat berbahaya bagi oosit sehingga menurunkan tingkat kesuburan. Konsumsi alkohol berlebihan dapat mengganggu fungsi hipotalamus dan hipofisis sehingga bisa menyebabkan gangguan ovulasi.

Hasil penelitian Octavianny (2016), juga memaparkan bahawa stress mempengaruhi maturasi ovum pada ovarium. Ketika stress terjadi perubahan suatu neurokimia di dalam tubuh yang dapat mengubah maturasi dan ovulasi. Contohnya, di saat wanita dalam keadaan stress, spasme dapat terjadi pada tuba falopi dan uterus, dimana hal itu dapat mempengaruhi pergerakan dan implantasi pada ovum yang sudah matang.

2.2 Tanaman Bawang Putih (*Allium sativum* L)

2.2.1 Tinjauan Umum Bawang Putih (*Allium sativum* L)

Menurut Steenis (2008), bawang putih bawang putih (*Allium sativum* L) memiliki klasifikasi yaitu:

Kingdom	: Plantae
Sub Kingdom	: Tracheobionta (berpembuluh)
Super Divisio	: Spermatophyta
Divisio	: Magnoliophyta
Sub Divisio	: Angiospermae
Class	: Monocotyledonae
Ordo	: Liliales
Family	: Liliaceae
Genus	: <i>Allium</i>
Spesies	: <i>Allium sativum</i> L



Gambar 2.1 Morfologi Umbi Lapis Bawang Putih (Santoso, 2008)

Bawang putih adalah tanaman yang tergolong herba parenial yang membentuk umbi lapis. Bawang putih tumbuh secara tegak, berumpun dan tingginya dapat mencapai 30-75 cm (Santoso, 2008). Bawang putih memiliki

cakram yang berfungsi sebagai batang. Cakram adalah lingkaran pipih yang berada di dasar umbi bawang dengan tekstur padat dan kasar. Cakram berperan menjadi batang pokok tidak sempurna pada tanaman bawang yang berada di dalam tanah dan sebagai tempat tumbuhnya akar serabut tanaman bawang putih. Adapun bagian yang terlihat seperti batang di atas permukaan tanah atau yang biasa disebut dengan batang semu adalah kelopak daun yang saling melingkupi kelopak daun di bawahnya, sehingga menyerupai batang (Wibowo, 2007).

Umbi lapis bawang putih merupakan umbi majemuk yang bagian bawahnya bersiung dan bergabung menjadi umbi besar. Satu buah umbi bawang putih biasanya terdiri dari 8 sampai 20 siung (anak bawang). Masing-masing umbi terdiri dari sejumlah anak bawang (siung) dan setiap siungnya terlingkupi kulit tipis berwarna putih. Helai daunnya berbentuk pita memanjang yang mencapai ukuran 30-60 cm dengan lebar 1-2,5 cm. Setiap tanaman memiliki jumlah daun sebanyak 7 sampai 10 helai. Pembungaan bawang putih hanya sebagian yang keluar atau tidak keluar sama sekali dikarenakan gagal tumbuh pada saat berupa tunas bunga (Harisa, 2009).

2.2.2 Kandungan Kimia dan Khasiat Bawang Putih (*Allium sativum* L)

Bawang putih telah teruji memiliki kandungan lebih dari 200 senyawa kimia. Beberapa senyawa kimia tersebut di antaranya adalah: *volatile oil* (0,1-0,36 %) yang mengandung sulfur, termasuk di dalamnya adalah *ajoene*, *allicin*, *alliin*, *vinylthiines* (produk sampingan *alliin* yang diproduksi secara non enzimatis dari *allicin*), *S-methylmercaptocysteine* (MSSC) dan *S-allylmercaptocysteine* (ASSC), *terpen* (α -phellandrene, β -phellandrene, *linalool*, *citral* dan *geraniol*). *Allicin*

(*diallyl thiosulphinate*) yang dihasilkan secara enzimatis dari *alliin*, berkhasiat untuk antikanker, antiradang, antibiotik, antitrombotik, antioksidan, menurunkan kolesterol dan menurunkan tekanan darah. *Ajoene* berfungsi sebagai anti koagulan dari bawang putih. Bawang putih juga memiliki kandungan enzim *myrosinase*, *allinase*, dan *peroksidase* serta kandungan lain seperti asam amino, vitamin, mineral, lemak, protein dan prostaglandin (Newall , 1996).

Senyawa fitokimia pada bawang putih (*Allium sativum* Linn.) yang mempunyai efek antioksidan adalah scordinin yang merupakan senyawa kompleks tioglosida, selenium dan vitamin C (mikromineral penting yang berperan sebagai antioksidan) (Yuwono, 1991). Kandungan fitokimia lain pada bawang putih yang memiliki aktivitas antioksidan adalah *allicin*, steroid, senyawa polar fenolik, minyak atsiri, tannin, senyawa flavonoid yaitu kaempferol-3-O- β -D-glukopiranosida dan isorhamnetin-3-O- β -D-glukopiranosida, saponin dan alkaloid (Santoso, 2008).

Penelitian Basyier (2011), memaparkan bahwa bawang putih mengandung senyawa alil yang memiliki manfaat untuk melawan penyakit degeneratif dan memicu pembentukan sel-sel baru (regenerasi). Selain itu, bawang putih memiliki kandungan *sativine* (dapat meningkatkan pertumbuhan sel dan jaringan serta merangsang susunan sel saraf), kalsium (yang dapat bermanfaat untuk menenangkan penderita hipertensi), *diallylsulfide-alipropil-sulfida* (anti cacing), protein, belerang, vitamin (A, B1, dan C), fosfor, lemak dan besi.

Kandungan kimia lain yang terdapat dalam bawang putih adalah fitoestrogen. Fitoestrogen bekerja dengan cara berikatan pada reseptor estrogen yang berperan sebagai pengganti estrogen endogen apabila jumlahnya menurun.

Beberapa kandungan fitoestrogen yang ditemukan pada bawang putih di antaranya *genistein*, *secoisolariciresinol*, *glycitein*, *formononetin*, *coumestrol*, *pinoresinol*, *lariciresinol*, *daidzein* dan *matairesinol* (Lilian , 2006). Prawiroharsono (1998), menjelaskan bahwa senyawa genistein adalah aglikon dari senyawa isoflavon yang telah mengalami transformasi terutama melalui reaksi hidrolisis sehingga terbentuk senyawa isoflavon yang bebas. Genistein terbentuk dari biokanin A kemudian dimetabolisme menjadi p-etilfenol estrogen inaktif. Genistein juga terbukti mampu meningkatkan kadar hormon adenokortikotropik dan luteinizing hormon.

Bawang putih memiliki kandungan 33 senyawa sulfur, tembaga, besi, magnesium, kalium, selenium, serat dan air. Selain itu, sebanyak 17 jenis asam amino juga terkandung pada bawang putih yaitu: arginin, alanin, asam aspartat, fenilalanin, glisin, glutamin, histidin, isoleusin, leusin, lisin, metionin, prolin, sistein, treonin, triptofan, dan valin (Gebreyohannes, 2013).

Menurut Katria (2006), bawang putih diduga dapat berpotensi sebagai afrodisiaka (perangsang seksual) karena dapat membantu meningkatkan serta melancarkan sirkulasi aliran darah dalam tubuh. Apabila sirkulasi darah meningkat maka kemungkinan aliran darah di daerah kelamin akan meningkat sehingga akan terjadi ereksi. Senyawa kimia pada bawang putih yang dipercaya berpotensi sebagai afrodisiaka adalah tannin, alkaloid, saponin.

Roser (1991) juga menjelaskan bahwa, bawang putih dalam bidang pengobatan bermanfaat untuk menurunkan kadar lipid atau kolesterol dalam darah (untuk pencegahan dan pengobatan atherosklerosis), hipoglikemik (untuk pencegahan dan pengobatan diabetes), antibakteri dan antifungi, antitumor,

antihepatotoksik (pada tikus), antimikotik dan antiviral (*in vitro* dan *in vivo*), menurunkan viskositas darah, ekspektoran, diuretik, antitrombotik, analgesik, tonikum, afrodisiaka (perangsang seksual), mengobati cacingan, mengatasi gigitan binatang atau serangga, tuberkulosis, rematik, batuk dan pilek, asma, demam, jerawat.

2.3 Tanaman Jeringau (*Acorus calamus* L)

2.3.1 Tinjauan Umum Jeringau (*Acorus calamus* L)

Menurut Steenis (2008), tanaman jeringau (*Acorus calamus* L) memiliki klasifikasi yaitu:

Kingdom	: Plantae
Sub Kingdom	: Tracheobionta (berpembuluh)
Super Divisio	: Spermatophyta
Divisio	: Magnoliophyta
Sub Divisio	: Angiospermae
Class	: Liliopsida
Ordo	: Arales
Family	: Araceae
Genus	: <i>Acorus</i>
Spesies	: <i>Acorus calamus</i> L.



Gambar 2.2 Morfologi Tanaman Rimpang Jeringau (Pakasi, 2013)

Jeringau termasuk tumbuhan air, biasanya tumbuh liar di pinggir sungai, rawa-rawa ataupun lahan yang tergenang air sepanjang tahun. Tumbuhan ini tampak seperti rumput, tetapi tumbuh lebih tinggi, menyukai tanah basah serta mempunyai aroma yang kuat pada bagian daun dan rimpangnya. Jeringau adalah tumbuhan asli berasal dari anak benua India dan terdistribusi ke berbagai belahan dunia melalui perdagangan rempah-rempah (Pakasi, 2013).

Jeringau adalah tanaman herba perenial dengan tinggi sekitar 75 cm. Morfologi dari tumbuhan ini adalah memiliki batang basah, pendek dan rimpang yang berwarna putih. Memiliki helai daun tunggal, berbentuk lanset, tepinya rata, ujungnya runcing, panjang sekitar 60 cm, lebar kurang lebih 5 cm, dan berwarna hijau. Bunganya tergolong bunga majemuk berbentuk bonggol, ujung meruncing, panjang 20-25 cm yang tumbuh dari ketiak daun dan berwarna putih. Jeringau mempunyai sistem perakaran serabut (Kardinan, 2004).

Penampang rimpang dari tanaman jeringau berukuran sekitar 1-1,5 cm dan akarnya berukuran sekitar 3-4 mm. Jeringau memiliki rimpang yang beruas-ruas dengan tunas pada tiap tunasnya. Ukuran panjang rimpang jeringau tergantung dari

umur tanamannya dan tingkat kegemburan tanah. Rimpang jeringau dapat tumbuh secara bercabang dan melingkar-lingkar sepanjang 60 sd. 60 cm pada pertumbuhan optimal. Pertumbuhan jeringau terjadi secara berumpun membentuk satu koloni tanaman yang makin lama akan semakin lebar. Perkembangbiakan jeringau di wilayah subtropis dapat dilakukan secara generatif, sedangkan di wilayah tropis dilakukan melalui tunas rimpang (Pakasi, 2013).

2.3.2 Kandungan Kimia dan Khasiat Jeringau (*Acarus calamus* L)

Hasil uji fitokimia pada ekstrak etanol p.a rimpang jeringau didapatkan hasil positif adanya kandungan senyawa golongan alkaloid dan triterpenoid. Kedua senyawa tersebut sama halnya juga ditemukan pada pengujian ekstrak rimpang jeringau dengan pelarut n-heksana p.a (Azzahra, 2015). Sedangkan ekstrak kloroform p.a rimpang jeringau diketahui hanya positif mengandung triterpenoid (Effendi, 2014).

Menurut Kardinan (2004), rimpang jeringau mengandung senyawa kimia utama berupa minyak atsiri. Tingkat kualitas minyak atsiri tergantung pada wilayah asal yang ditumbuhi jeringau itu sendiri. Onasis (2001) memaparkan bahwa, komposisi minyak atsiri rimpang jeringau terdiri dari eugenol (0,3%), metil eugenol (1%), kolameone (1%), kolamen (4%), kolamenol (5%) dan asarone (82%). Asarone yang merupakan komponen utama penyusun minyak atsiri terdiri dari 2 furan, 8 fenol, 35 senyawa karbonil, 56 alkohol dan 67 hidrokarbon. Bahkan berdasarkan hasil penelitian Effendi (2014), menunjukkan bahwa *beta-asarone* sebagai komponen senyawa terbanyak tanaman jeringau memiliki *similarity indeks* sebesar 95%.

Pakasi (2013) dalam penelitiannya menjelaskan bahwa bagian rimpang dan daun pada tanaman jeringau memiliki kandungan kimia saponin dan flavonoid, disamping rimpangnya yang mengandung minyak atsiri. Masyarakat secara tradisional biasanya memanfaatkan kandungan minyak atsiri yang disebut dengan minyak kalamus rimpang jeringau untuk mengatasi disentri, diare dan cacingan (Augusta, 2000).

Menurut Pakasi (2013), pengujian awal pada infus rimpang tanaman jeringau menunjukkan adanya aktivitas penghambatan terhadap pertumbuhan bakteri *Salmonella typhosa* penyebab penyakit tifus. Penelitian terdahulu juga menyebutkan bahwa tanaman jeringau terbukti mengandung senyawa aktif sakuranin pada daunnya yang mempunyai efek antihiperlipidemia. Sakuranin ditemukan hampir di seluruh bagian tumbuhan jeringau dan beberapa ekstrak tumbuhan yang mengandung sakuranin ini banyak dimanfaatkan sebagai pengobatan herbal untuk penderita diabetes. Dilaporkan juga bahwa kandungan flavonoid retusin pada daun jeringau memiliki efek psikoaktif dan jika dicampurkan dalam seduhan teh dapat bermanfaat sebagai analgesik, afrodisiak (perangsang seksual), laksatif, furgatif dan antiinflamasi.

2.4 Tanaman Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val)

2.4.1 Tinjauan Umum Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val)

Menurut Steenis (2008), tanaman temu mangga (*Curcuma mangga* Val) memiliki klasifikasi yaitu:

Kingdom : Plantae

Sub Kingdom : Tracheobionta (berpembuluh)

Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Class	: Monocotyledonae
Ordo	: Zingiberales
Family	: Zingiberaceae
Genus	: Curcuma
Spesies	: <i>Curcuma mangga</i> Val



Gambar 2.3 Morfologi Tanaman Rimpang Temu Mangga (Hariana, 2008)

Temu mangga adalah tanaman asli dari daerah Indo-Malesian yang tersebar di wilayah tropis maupun subtropis India. Secara umum, temu mangga tumbuh di India, Thailand, Semenanjung Malaysia, dan Jawa. Tanaman ini mempunyai bau mangga yang khas pada potongan rimpangnya sehingga lebih dikenal dengan sebutan kunir mangga (Ibrahim, 1999).

Secara morfologi, temu mangga termasuk tanaman perenial berperawakan semak yang mempunyai tinggi sekitar 50-70 cm. Bentuk helai daun dari temu mangga adalah lonjong dengan ujung yang runcing dan panjangnya sekitar 30-45 cm. Bunga temu mangga tumbuh dari ujung batang. Pembungaannya terdapat pada

tunas yang tersendiri, daun gagang berwarna hijau dan tampak seperti bunga (*coma bracts*) putih di bagian dasar, ungu ke arah atas. Batang temu mangga merupakan batang semu, tegak, lunak, dan membentuk rimpang hijau di dalam tanah. Temu mangga memiliki rimpang dengan rasa manis yang agak sedikit pahit dan beraroma mangga segar atau kweni. Warna kulit rimpang pada temu mangga adalah putih kekuningan ketika kondisi segar dan menjadi kuning saat kondisi kering. Temu mangga memiliki daging rimpang berwarna kuning muda dengan aroma harum seperti buah mangga kweni. Temu mangga memiliki sistem perakaran serabut yang melekat dan keluar dari rimpang induk (Sudewo, 2006).

Menurut Sudewo (2006), tanaman temu mangga dapat tumbuh subur apabila ditanam pada tanah yang gembur, mengandung bahan organik tinggi dan mendapatkan penyinaran matahari yang cukup. Gusmaini (2004) juga menerangkan bahwa temu mangga dapat tumbuh dan berkembangbiak dengan baik di wilayah dataran rendah sampai pada ketinggian 1000 m di atas permukaan air laut, dan ketinggian optimum 300-500 m. Kondisi iklim yang cocok untuk membudidayakan temu mangga adalah dengan curah hujan antara 1000-2000 mm.

2.4.2 Kandungan Kimia dan Khasiat Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val)

Temu mangga mengandung senyawa fitokimia seperti kurkumin, flavonoid, tanin, saponin, gula, damar, amilum dan protein toksik yang bermanfaat untuk menghambat pertumbuhan sel kanker. Temu mangga terbukti kaya akan kandungan minyak atsiri, yang mana komponen utamanya merupakan golongan monoterpen hidrokarbon, dengan komposisi utamanya yaitu β -osimen (5,1%), α -pinen (2,9%), β -pinen (3,7%), mirsen (78,6%), dan senyawa yang memberikan aroma seperti

mangga yaitu δ -3-karen dan (Z)- β -osimen. Senyawa kimia utama yang terkandung dalam temu mangga adalah senyawa kurkumin. Temu mangga memiliki komposisi demetoksi-kurkumin sebesar 2,3%, bisdemetoksikurkumin 3,0% dan kurkumin sebesar 6,2% (Hariana, 2008).

Temu mangga memiliki kandungan bahan aktif triterpenoid dan saponin yang sangat dibutuhkan pada proses fertilisasi untuk melindungi sel-sel granulosa. Hal ini dikarenakan terdapat reseptor-reseptor hormon LH-FSH pada sel-sel granulosa (Suheimi, 2007). Selain itu, beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa temu mangga terbukti mempunyai aktivitas antidibetes (Hendrikos, 2014). Selanjutnya, Tedjo (2005) memaparkan bahwa temu mangga memiliki efek antioksidan dan komoprevensi (pencegah kanker) dikarenakan adanya aktivitas *glutathione-S-transferase* (GST) dan *glutathione peroksidase* secara *in vitro*.

Penelitian Syukur (2003), juga memaparkan bahwa secara umum, temu mangga banyak dimanfaatkan untuk penambah nafsu makan, pengobatan nyeri lambung, nyeri dan peradangan akibat gangguan wasir, radang tenggorokan, diare, lemah syahwat, mengatasi gatal-gatal, bronkitis dan penangkal racun (antitoksik). Khasiat lainnya untuk mengecilkan rahim setelah melahirkan, mengurangi lemak perut, luka, sesak nafas (asma), demam, dan masuk angin.

2.5 Tinjauan tentang Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses penarikan senyawa kimia yang dapat larut agar terpisah dari komponen yang tak dapat larut dengan pelarut cair (Ditjen POM, 2000). Ekstraksi bahan alam bertujuan untuk mengambil senyawa aktif kimia yang terkandung dalam bahan alam. Prinsip dasar dari proses ekstraksi adalah

perpindahan sejumlah komponen zat ke dalam pelarut, yang mana terjadinya perpindahan dimulai dari lapisan permukaan kemudian berdifusi masuk ke dalam pelarut (Tobo, 2001).

Secara umum, komponen aktif yang terdapat dalam tumbuhan dan hewan lebih mudah larut dalam pelarut organik. Proses terambilnya komponen aktif dimulai ketika pelarut organik berdifusi menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung komponen aktif, selanjutnya komponen aktif akan terlarut sehingga menyebabkan perbedaan konsentrasi antara larutan komponen aktif di dalam sel dengan pelarut organik di luar sel, maka larutan terpekat akan berdifusi ke luar sel. Proses ini akan berlangsung terus sampai keseimbangan antara konsentrasi komponen aktif di dalam dan di luar sel dapat dicapai (Sarker, 2006).

Penelitian ini menggunakan metode ekstraksi maserasi. Hal ini didasarkan pada beberapa keunggulan yang dimiliki metode maserasi yaitu sederhana, mudah untuk dilakukan, efisiensi waktu, relatif murah dan merupakan salah satu metode yang umumnya digunakan dalam proses ekstraksi bahan aktif (Setiawan, 2014).

Maserasi adalah proses penarikan komponen aktif dengan cara merendam simplisia dalam pelarut dengan pengadukan beberapa kali ulangan pada suhu ruangan (Ditjen POM, 2000). Proses maserasi mempunyai efektifitas yang tinggi karena dapat meningkatkan kelarutan komponen aktif bahan alam terhadap pelarut (Darwis, 2000). Pemilihan pelarut berdasarkan persamaan pada sifat kepolaran antara pelarut dengan komponen aktif yang akan diekstrak menjadi salah satu hal yang sangat penting. Hal ini dikarenakan pelarut yang digunakan harus dapat menarik komponen aktif yang ingin diambil tanpa melarutkan substansi lainnya

(Suyitno , 1989). Pelarut yang baik menurut Zain (2012) harus memiliki beberapa kriteria di antaranya:

1. Mudah melepaskan kembali gugus yang terlarut di dalamnya untuk analisis lebih lanjut.
2. Tidak mudah terbakar dan tidak bersifat racun.
3. Memiliki viskositas kecil dan tidak membentuk endapan dalam air.
4. Memiliki harga konstanta distribusi tinggi untuk gugus yang bersangkutan dan konstanta distribusi rendah untuk gugus pengotor lainnya.
5. Tingkat kelarutan pelarut organik rendah dalam air.

Terdapat empat faktor yang mempengaruhi laju ekstraksi menurut Ariyani (2008), yaitu:

1. Ukuran partikel

Makin kecil ukuran partikel, makin besar luas permukaan padatan yang akan diekstrak, sehingga dapat memperbesar luas permukaan transfer massa pelarut ke dalam padatan. Dengan demikian, laju difusi pelarut ke dalam padatan menjadi lebih besar. Pengecilan ukuran juga bertujuan untuk memecahkan struktur dinding sel yang menjadi penghalang bagi terjadinya difusi pelarut ke dalam padatan inert.

2. Pelarut

Pelarut yang baik adalah pelarut yang tidak merusak solut atau residu, harganya relatif murah, memiliki titik didih rendah, murni, dan tidak berbahaya. Suatu zat dapat larut dalam pelarut jika memiliki nilai kepolaran yang sama, yaitu zat polar seperti (seperti garam meja dan gula/sukrosa) larut

dalam pelarut bersifat polar (seperti air), dan tidak larut dalam pelarut nonpolar (seperti n-heksana). Demikian pula sebaliknya, zat nonpolar (seperti minyak dan lilin) larut dalam pelarut nonpolar, dan tidak larut dalam pelarut polar. Perbandingan antara massa pelarut, dan massa padatan yang akan diekstrak juga harus tertentu untuk mendapatkan hasil ekstraksi yang terbaik.

3. Suhu

Biasanya kelarutan dari bahan yang diekstraksi akan bertambah seiring dengan peningkatan suhu sehingga laju ekstraksinya juga meningkat. Selain itu, koefisien difusivitas juga akan semakin meningkat dengan naiknya suhu sehingga dapat mempercepat laju ekstraksi.

4. Pengadukan

Pengadukan larutan juga penting karena akan meningkatkan difusi dan perpindahan solut dari permukaan padatan ke badan larutan. Selain itu, pengadukan juga mencegah terjadinya pengendapan.

2.6 Tinjauan Tentang Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan percobaan adalah hewan yang secara sengaja dipelihara dan ditenakkan untuk digunakan sebagai hewan coba dalam mempelajari dan mengembangkan berbagai jenis disiplin ilmu dalam lingkup penelitian atau pengamatan laboratoris (Malole dan Pramono, 1989). Tikus putih telah lama dimanfaatkan sebagai hewan percobaan di laboratorium untuk kepentingan berbagai riset atau penelitian. Tikus putih berasal dari China dan diperkirakan terdistribusi ke bagian Eropa pada abad 16-18 (Amori, 2002). Tikus adalah salah satu hewan mamalia yang mempunyai peranan penting untuk tujuan ilmiah, karena

memiliki daya adaptasi yang baik. Terdapat beberapa galur yang dimiliki tikus dari hasil perkawinan silang sesama jenis. Adapun galur yang sering dimanfaatkan untuk percobaan adalah galur Wistar, Long-Evans dan Sprague-Dawley (Weihe, 1989).

Tikus putih memiliki klasifikasi sebagai berikut (Akbar, 2010):

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Class	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

Penggunaan tikus putih sebagai hewan model percobaan mempunyai beberapa kelebihan antara lain sifat reproduksi menyerupai mamalia besar, umur relatif pendek, masa kebuntingan singkat, siklus estrus pendek dengan karakteristik pada setiap fase siklus yang jelas, angka kelahiran tinggi, pemeliharaan dan penanganannya mudah dan biaya yang dibutuhkan relatif murah (Malole, 1989). Tikus putih memiliki karakteristik di antaranya kepala kecil, albino, ekor lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, tahan terhadap arsenik tiroksid, kemampuan laktasi tinggi dan temperamennya baik (Akbar, 2010).

Tikus putih yang digunakan untuk penelitian umunya berumur antara 2-3 bulan dan memiliki bobot badan sekitar 180-200 gram (Harmita, 2008). Tikus

mengalami dewasa kelamin pada umur 60-90 hari. Masa kebuntingan tikus adalah sekitar 20-22 hari, sedangkan masa laktasinya selama 21 hari. Tikus putih memiliki masa hidup kurang lebih 4 tahun. Dalam aktivitas reproduksinya, tikus bersifat poliestrus yaitu hewan yang mengalami siklus birahi lebih dari dua kali dalam setahun. Siklus birahi diatur dan dipengaruhi oleh hormon-hormon reproduksi dan setiap siklusnya berlangsung sekitar 4-6 hari. Siklus birahi pertama muncul setelah 1-2 hari dimulainya pembukaan vagina yang terjadi pada umur 28-29 hari (Malole, 1989).

2.7 Organ Reproduksi Uterus

2.7.1 Morfologi dan Anatomi Organ Uterus

Uterus adalah organ dari sistem reproduksi wanita yang terletak di antara kandung kemih dan rektum. Uterus yang merupakan salah satu organ reproduksi wanita sebagaimana telah disebutkan dalam Al-Qur'an surah Al-Mursalat (77) ayat 20-21, yang berbunyi:

أَلَمْ نَخْلُقْكُمْ مِّن مَّاءٍ مَّهِينٍ ﴿٢٠﴾ فَجَعَلْنَاهُ فِي قَرَارٍ مَّكِينٍ ﴿٢١﴾

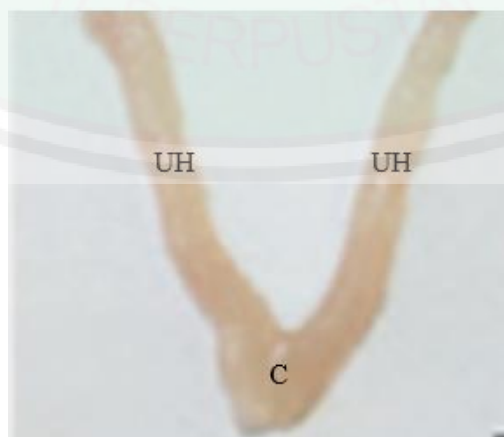
Artinya: “Bukankah Kami menciptakan kamu dari air yang hina. Kemudian **Kami letakkan Dia dalam tempat yang kokoh (rahim).**” (QS. Al-Mursalat: 20-21).

Ibnu Katsir (1994) menafsirkan bahwa, kalimat “*Kami letakkan dia dalam tempat yang kokoh (rahim)*” pada ayat tersebut maksudnya adalah yakni kami kumpulkan di dalam rahim, yaitu tempat menetapnya sperma laki-laki dan ovum perempuan. Dan rahim itu memang disediakan untuk menjaga air yang dititipkan di sana. Yang mana dalam kajian embriologi dijelaskan bahwa rahim (uterus) adalah organ reproduksi yang mempunyai peranan utama sebagai tempat

perkembangan sebuah janin yang terbentuk dari hasil pembuahan ovum oleh sperma hingga sampai waktunya untuk dilahirkan ke dunia (Partodihardjo, 1988).

Penciptaan rahim (uterus) yang kokoh merupakan bukti kekuasaan Allah Ta'ala dalam menyempurnakan ciptaan-Nya. Rahim (uterus) dapat berkembang secara elastis mengikuti ukuran janin yang semakin membesar. Jika pada awal kehamilan rahim hanya menampung satu buah embrio yang berukuran sangat kecil, maka dalam waktu kurang lebih sembilan bulan rahim dapat berkembang secara elastis. Hal ini dikarenakan sebagian besar struktur dari uterus menurut Yatim (1994) adalah tersusun atas lapisan otot polos.

Uterus dapat dibedakan menjadi 3 bagian, yaitu: kornua uteri (bagian yang berhubungan dengan oviduk), corpus (badan uterus) dan cervix (bagian bawah yang bulat/leher uterus) (Yatim, 1994). Uterus pada tikus dan mencit berbentuk tabung ganda dan tergolong ke dalam tipe dupleks yang terdiri dari dua buah serviks, tidak memiliki korpus uteri, dan kedua kornuanya (tanduk) terpisah sempurna (Partodihardjo, 1988).



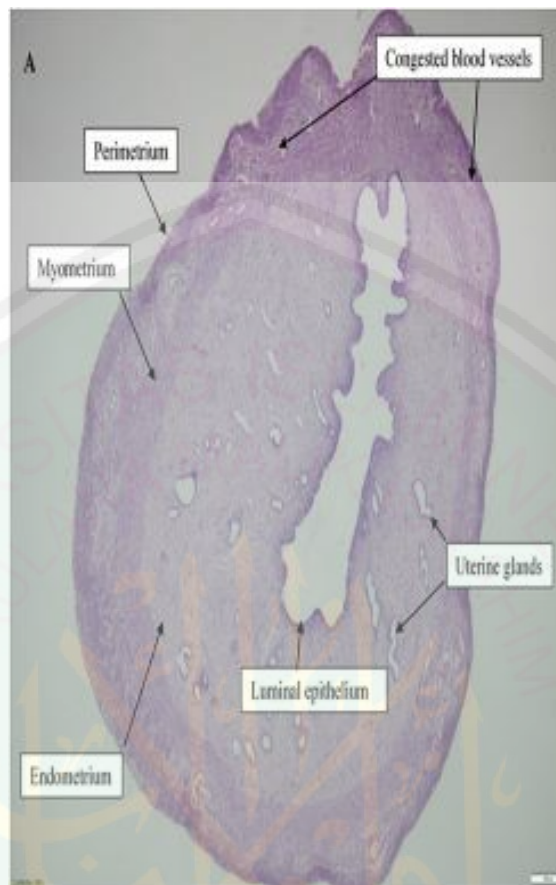
Gambar 2.4 Struktur Anatomi Uterus Pada Tikus. UH (tanduk uterus) dan C (serviks uterus) (Akinloye, 2010).

Tikus mempunyai bentuk uterus seperti huruf Y pada sisi dorsal, dan ovariumnya terletak pada ujung distal dari tanduk uterus yang bersambungan dengan tuba fallopi yang pendek (Cavalcanto, 2007). Tipe uterus dupleks dimiliki oleh kelinci dan beberapa rodentia kecil. Pada tipe uterus ini masing-masing kornuanya bermuara ke bagian caudal pada serviks dan terpisah sebelum saluran tersebut bergabung pada batas vagina (Hunter, 1995).

2.7.2 Histologi Organ Uterus

Struktur dinding uterus, secara histologi tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu (Yatim, 1994):

1. Lapisan dalam, yang disebut endometrium, merupakan lapisan mukosa yang tersusun atas epitel, lapisan kelenjar-kelenjar uterus dan jaringan ikat.
2. Lapisan tengah, atau miometrium, membentuk sebagian besar volume uterus dan merupakan lapisan otot, terutama tersusun atas otot polos yang terdiri atas tiga lapisan dari luar ke dalam, yaitu serabut-serabut otot polos yang tersusun secara longitudinal, lapisan tengah yang mengandung urat saraf dan pembuluh darah (vaskuler) serta lapisan serabut otot polos yang tersusun secara sirkular.
3. Lapisan luar uterus, serosa atau perimetrium, adalah lapisan tipis jaringan yang terbuat dari sel epitel yang menyelubungi uterus dan merupakan penerusan dari peritoneum.



Gambar 2.5 Struktur Histologi Uterus Tikus dengan Pewarnaan HE pada perbesaran 40x (Alchalabi, 2016).

Endometrium tersusun atas jaringan epitel silindris dan lamina propria yang mengandung kelenjar tubular simpleks. Terdapat 2 jenis sel epitel silindris yang menyusun endometrium, yaitu sel epitel bersilia dan sel epitel penggetah (sekretori). Epitel bersilia ini berfungsi untuk mendorong spermatozoa atau oosit yang sudah dibuahi, sedangkan sel epitel penggetah berfungsi untuk memproduksi sekret (lendir) sebagai media bagi silia yang dapat mendukung aktivitasnya. Selain itu, epitel penggetah tersebut juga dapat memproduksi bahan kapasitas untuk spermatozoa yang dapat memudahkan perjalanan sperma ke tempat pembuahan di infundibulum (Yatim, 1994).

Lamina propria juga dibedakan menjadi dua zona, yaitu zona fungsionalis dan zona basalis. Zona fungsionalis adalah bagian yang tersusun oleh epitel berbentuk kubus selapis, yang berfungsi untuk proses nidasi dan pembentukan plasenta, dan apabila tidak terjadi pembuahan maka bagian ini akan meluruh pada saat menstruasi. Sementara itu, zona basalis adalah bagian yang tetap bertahan selama terjadi proses menstruasi. Zona basalis terletak di bawah zona fungsionalis dan merupakan bagian yang berfungsi sebagai bahan dasar untuk proses regenerasi zona fungsionalis. Pada zona basalis juga terdapat kelenjar uterus yang berpangkal pada lamina propria endometrium, yang disebut stroma. Sel-sel stroma inilah yang dapat berubah menjadi sel-sel decidua untuk mempertebal endometrium secara keseluruhan. (Yatim, 1994).

Perimetrium merupakan lapisan luar uterus atau serosa merupakan bagian dari perimetrium visceral yang tersusun atas epitel skuamus simpleks dan jaringan ikat areolar (Cicilia, 2013). Sel-sel otot polos terdapat dalam perimetrium. Banyak pembuluh darah, pembuluh limfe dan saraf pada lapisan ini. Perimetrium, lapis memanjang dari miometrium, dan lapis vaskular dari miometrium, seluruhnya berlanjut dengan bangun ligamentum uterus (Dellman, 1992). Perimetrium terdiri dari lima ligamentum yang menfiksasi dan menguatkan uterus yaitu (Junqueira, 2007):

1. Ligamentum kardinale kiri dan kanan yakni ligamentum yang terpenting, mencegah supaya uterus tidak turun, terdiri atas jaringan ikat tebal, dan berjalan dari serviks dan puncak vagina ke arah lateral dinding pelvis. Di

dalamnya ditemukan banyak pembuluh darah, antara lain vena dan arteria uterine.

2. Ligamentum sakro uterinum kiri dan kanan yakni ligamentum yang menahan uterus supaya tidak banyak bergerak, berjalan dari serviks bagian belakang kiri dan kanan ke arah sakrum kiri dan kanan.
3. Ligamentum rotundum kiri dan kanan yakni ligamentum yang menahan uterus agar tetap dalam keadaan antofleksi, berjalan dari sudut fundus uteri kiri dan kanan, ke daerah inguinal waktu berdiri cepat karena uterus berkontraksi kuat.
4. Ligamentum latum kiri dan kanan yakni ligamentum yang meliputi tuba, berjalan dari uterus ke arah sisi, tidak banyak mengandung jaringan ikat.
5. Ligamentum infundibulo pelvikum yakni ligamentum yang menahan tuba fallopi, berjalan dari arah infundibulum ke dinding pelvis. Di dalamnya ditemukan urat-urat saraf, saluran-saluran limfe, arteria dan vena.

Miometrium atau lapisan muscular merupakan lapisan paling tebal dari uterus dengan ketebalan sekitar 12-15 cm, lapisan tersebut memiliki serat otot polos yang dipisahkan oleh kolagen dan serat elastik (Cicilia, 2013). Apabila terjadi kehamilan, maka miometrium ini akan tumbuh dengan cepat sebagai akibat dari hiperplasia (bertambahnya jumlah sel otot polos) dan hipertrofi (bertambahnya ukuran sel). Pada saat terjadi penurunan ketebalan miometrium maka miometrium tidak dapat mempertahankan zigot yang tertanam pada lapisan mukosa di endometrium (Lesson, 1996).

Lapisan miometrium terdiri dari 3 lapisan otot yang tidak terbatas tegas. Lapisan yang paling luar dan paling dalam berjalan longitudinal/oblique, sedangkan lapisan yang di tengah berjalan sirkular. Lapisan otot dalam dibentuk oleh serat-serat yang tersusun memanjang (stratum 5 subvasculer). Lapisan ini dilalui sistem peredaran darah oleh arteri arkuata. Pada lapisan yang di tengah terdapat pembuluh-pembuluh darah besar sehingga disebut stratum vaskular. lapisan otot tengah tersusun melingkar dilengkapi dengan banyak pembuluh darah (stratus vasculer) dan lapisan otot luar memanjang yang tipis dibawah peritonium disebut stratum suprasculer (Lesson, 1996). Semakin kearah servik, sel-sel otot makin berkurang digantikan oleh jaringan pengikat fibrosa. Ukuran dan jumlah sel-sel otot di miometrium dipengaruhi oleh kadar hormon estrogen. Setelah menstruasi hormon estrogen berkurang, maka sel-sel otot juga akan mengecil, bahkan bila tidak ada estrogen maka sel-sel otot miometrium akan mengalami atrofi (Thomas, 1992).

Kelenjar uterus juga termasuk komponen terpenting dari lapisan endometrium. Kelenjar uterus yang berupa tabung tersebut dibentuk dari invaginasi sel-sel epitel. Tabung-tabung kelenjar tersebut memiliki lumen yang merupakan terusan dari permukaan endometrium. Jadi, dilapisi juga dengan epitel silindris selapis. Kelenjar yang berupa tabung tersebut terkadang juga dapat menyerupai tabung lurus, berkelok-kelok, pendek, tergantung pada fase siklus estrus hewan tersebut (Partodihardjo, 1988).

2.7.3 Fisiologis Organ Uterus

Menurut Yatim (1994), struktur dan fungsi dari endometrium berhubungan dengan aktivitas hormon estrogen dan progesteron ovarium, sehingga perubahan

yang terjadi pada endometrium ini terkait dengan respon terhadap perubahan hormon, stromal, dan vascular yang tujuan akhirnya adalah menyiapkan uterus untuk proses nidasi dan pembentukan plasenta kalau nanti terjadi pembuahan. Perkembangan endometrium uterus ditunjukkan dengan perubahan ukuran tebal endometrium. Lesson (1996) menjelaskan bahwa perubahan secara periodik terjadi pada lapisan endometrium, dimulai dari pubertas dan diakhiri pada saat menopause yang terdiri dari beberapa fase yaitu fase menstruasi, tahap proliferasi (folikuler), fase progestasi (luteal) dan fase iskemik atau pramenstruasi.

Fase proliferasi (folikuler) dimulai pada waktu berakhirnya menstruasi. Fase ini ditandai dengan banyaknya mitosis yang terjadi pada sel kelenjar endometrium dan stroma endometrium, serta penebalan endometrium dari ketebalan 1 mm atau lebih yang bersamaan dengan perkembangan folikel ovarium dan sekresi estrogen. Sekresi estrogen yang meningkat dalam darah, menyebabkan induksi proliferasi sel-sel pada ujung basal kelenjar membentuk epitel baru untuk menutupi permukaan endometrium yang meluruh dan regenerasi lapisan fungsional yang hilang selama menstruasi (Lesson, 1996). Selanjutnya, menurut Mescher (1979) ciri lain yang dapat menggambarkan fase proliferasi adalah endometrium dilapisi oleh epitel silindris selapis dan memiliki kelenjar uterus berbentuk tubulus lurus dengan lumen yang sempit.

Fase progestasi atau sekresi luteal dimulai ketika korpus luteum terbentuk dan mensekresikan progesteron. Tingginya kadar progesteron dalam darah ini dapat merangsang perkembangan sel-sel epitel kelenjar uterus untuk memproduksi sekret atau lendir yang terakumulasi pada lumen uterus. Oleh karena itu, endometrium

pada fase ini mengalami penebalan hingga 5 mm dengan kelenjar yang bergerigi, akibat adanya hipertropi kelenjar. Saat menjelang akhir fase juga terjadi pembesaran sel-sel stroma, sitoplasma banyak mengandung ribosom dan jumlah glikogen yang melimpah (Lesson, 1996).

Fase iskemik atau pramenstruasi terjadi akibat dari penurunan kadar progesteron dari korpus luteum yaitu sekitar 13-14 hari setelah ovulasi. Tanda-tanda yang terjadi pada fase ini adalah peningkatan kepadatan stroma yang disertai leukosit (Lesson, 1996).

Fase menstruasi terjadi akibat ovum yang tidak dibuahi. Korpus luteum menghentikan produksi progesteron dan estrogen sehingga kadarnya mulai menurun secara mendadak sekitar 8-10 hari setelah ovulasi. Akibatnya, lapisan fungsional endometrium yang meliputi epitel permukaan dan kelenjar mengalami peluruhan sebagai darah menstruasi. Karena itu, endometrium menjadi lapisan yang tipis pada saat akhir menstruasi dan akan kembali memulai siklus barunya setelah sel-sel mulai bermitosis untuk memulihkan mukosanya (Mescher, 1979).

2.8 Mekanisme Senyawa Aktif Bawang Putih, Jeringau dan Temu Mangga terhadap Tebal Uterus dan Jumlah Kelenjar Endometrium

Mekanisme senyawa aktif tumbuhan terhadap perbaikan struktur jaringan uterus dari kerusakan secara seluler dapat dipengaruhi oleh aktivitas antioksidan. Kandungan antioksidan yang tinggi pada kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau yang digunakan pada penelitian ini merupakan gabungan dari berbagai senyawa fitokimia masing-masing tumbuhan. Hal ini dibuktikan dari penelitian sebelumnya bahwa aktivitas antioksidan berasal dari keberadaan senyawa steroids, fenol, tannin, flavonoid, glikosida, diterpene, triterpen dan alkaloid pada

jeringau (Barua, 2014), juga kandungan steroids, flavonoid, glikosida, diterpene, triterpen dan alkaloid pada bawang putih (Gazuwa, 2013) dan juga adanya terpenoid sebagai senyawa utama yang terdapat pada temu mangga (Tarigan, 2008).

Berdasarkan pengertian kimia, senyawa yang mempunyai aktivitas antioksidan adalah senyawa yang merupakan penyumbang elektron (*electron donors*). Sedangkan, secara biologis senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan adalah senyawa yang dapat mencegah dan mengurangi efek negatif radikal bebas dalam tubuh. Umumnya, senyawa-senyawa tersebut mempunyai berat molekul kecil, tetapi mampu menghambat berkembangnya reaksi oksidasi dengan cara mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif, sehingga dapat menghambat dan mengurangi kerusakan sel (Winarsi, 2007).

Kandungan pada ketiga kombinasi ekstrak yang berkontribusi dalam aktivitas antioksidan paling banyak adalah flavonoid dan alkaloid (Jannah, 2017). Senyawa tersebut dapat membantu menangkal radikal bebas dengan mendonorkan gugus hidrogen dan mendonorkan elektron (Kumar, 2013). Senyawa flavonoid dapat memberikan efek antioksidan dengan cara mencegah pembentukan ROS, langsung menangkap ROS atau secara tidak langsung terjadi peningkatan enzim. Penangkapan secara langsung oleh flavonoid melalui penangkapan superoksida (Akhlaghi, 2009). Flavonoid yang diisolasi dari bahan alam mampu melindungi membran phospholipid PUFA (Poly Unsaturated Fatty Acid / asam lemak tak jenuh jamak rantai panjang) dengan memberikan salah satu ion H^+ kepada peroksil lipid radikal (LOO^*). LOO^* adalah hasil dari reaksi HO^* pada proses peroksidasi lipid

reaksi serangan HO^* terhadap PUFA. Pemberian H^* oleh antioksidan dapat menghentikan reaksi-reaksi radikal selanjutnya (Hamid, 2010).

Antioksidan berperan sebagai pelindungi tubuh terhadap efek negatif radikal bebas sehingga antioksidan sangat penting untuk pemeliharaan kesehatan (Arts, Haenen, Voss dan Bast, 2004). Keseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan dibutuhkan untuk dapat menjaga fungsi fisiologis tubuh agar tetap normal dan mencegah terjadinya stress oksidatif (Kumar, 2013). Hal ini kemudian adanya kerusakan seluler pada uterus dapat dihambat sehingga dapat terjadi peningkatan proses proliferasi sel, yang kemudian diharapkan dapat meningkatkan tebal lapisan uterus dan jumlah kelenjar endometrium.

Selain aktivitas antioksidan yang tinggi pada kombinasi ekstrak etanol bawang putih, jeringau dan temu mangga dalam memperbaiki kerusakan sel organ uterus tikus infertil, terdapat juga kandungan fitoestrogen yang dapat mempengaruhi gambaran histologi uterus dengan meningkatkan tebal lapisan endometrium, miometrium dan jumlah kelenjar endometrium pada dosis 75 mg/kg BB secara signifikan (Mardyana, 2017) sebagaimana penelitian terdahulu.

Senyawa aktif yang terdapat pada kombinasi ketiga tumbuhan berdasarkan uji fitokimia oleh Muchtaromah (2017) di antaranya mengandung senyawa alkaloid, triterpenoid, dan flavonoid isoflavon, yang mana menurut Nurhuda (1995) kelompok senyawa tersebut dapat merangsang pembentukan estrogen pada mamalia dan dari strukturnya memiliki kemiripan dengan hormon estrogen alami tubuh atau yang disebut fitoestrogen. Menurut Hernawati (2014) senyawa isoflavon merupakan senyawa metabolit sekunder yang banyak disintesa oleh tanaman.

Aktivitas estrogenik tersebut terkait dengan struktur isoflavon yang dapat ditransformasikan menjadi equol, dimana equol mempunyai struktur fenolik yang mirip dengan hormon estrogen. Selain itu isoflavon mempunyai gugus OH pada struktur kimia penyusunnya seperti yang terdapat pada hormon estradiol.

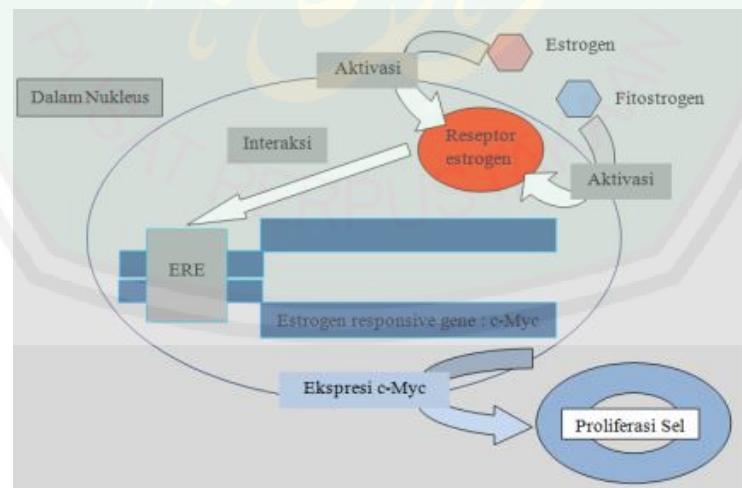
Fitoestrogen mempunyai dua gugus hidroksil (OH) berjarak 11,0-11,5 Å pada intinya, yang menyerupai estrogen. Jarak 11 Å dan gugus hidroksil inilah yang merupakan struktur pokok suatu substrat agar memiliki efek estrogenik, sehingga mampu membentuk ikatan dengan reseptor estrogen (Sitasiwi, 2008). . Interaksi pengikatan antara fitoestrogen dengan reseptor estrogen untuk menimbulkan efek fisiologis yang seimbang dalam tubuh, sebagaimana yang telah dijelaskan dalam surah Al-Infithar ayat 7, yang berbunyi:

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّلَكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾

Artinya: “yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang.” (QS. Al-Infithar: 7).

Ibnu Katsir (1994) menafsirkan bahwa kata “menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang” dalam ayat tersebut maksudnya adalah bahwa Allah SWT menjadikan susunan tubuh manusia secara seimbang, tegak, dengan tampilan dan bentuk yang sangat baik dan teratur. Konteks ayat tersebut apabila dikaji dan dikembangkan secara mendalam dapat dianalogikan berupa mekanisme hormonal yang seimbang, mekanisme tersebut dimulai ketika terjadi interaksi pengikatan antara reseptor estrogen dengan fitoestrogen untuk menimbulkan efek fisiologis agar sistem reproduksi dapat berjalan secara stabil dan teratur.

Mekanisme senyawa triterpenoid dan flavonoid yang terkandung dalam kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau dalam mempengaruhi tebal lapisan uterus adalah melalui aksi seperti estrogen endogen. Cooke (1998) menjelaskan bahwa senyawa fitoestrogen akan menempati reseptor hormon pada sel target sehingga dapat menyebabkan perubahan konformasi reseptor hormon, yang kemudian memicu teraktivasinya kompleks ikatan fitoestrogen-reseptor sehingga mampu menempati situs pengikatan (*site binding*) EREs (*estrogen response elements*) pada rantai DNA. Interaksi antara kompleks fitoestrogen-reseptor dengan EREs dalam nukleus dapat menginduksi ekspresi *estrogen responsive gene*, salah satunya adalah protein c-Myc. Protein c-Myc yang terekspresi akan memicu terjadinya daur sel dan meningkatkan proliferasi sel-sel penyusun organ uterus melalui jalur klasik signal transduksi estrogen seperti pada gambar 2.6.



Gambar 2.6 Jalur Klasik Signal Transduksi Estrogen (*genomic action*) (Cooke, 1998)

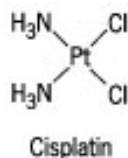
Prawiroharsono (1998), menjelaskan bahwa senyawa fitoestrogen isoflavon pada bawang putih yaitu genistein terbukti mampu meningkatkan kadar hormon adenokortikotropik dan luteinizing hormon. Genistein menurut Khairiah (2012) termasuk salah satu golongan fitoestrogen yang bekerja secara *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERMs), sehingga mempunyai efek estrogenik maupun antiestrogenik. Mekanisme ginestein dalam menimbulkan respon biologis adalah dengan cara berikatan pada reseptor estrogen alfa ($ER\alpha$) dan reseptor estrogen beta ($ER\beta$).

Menurut Safithri (2005), mekanisme yang terjadi pada uterus sebagai efek dari aktivitas estrogenik senyawa isoflavon dapat melalui interaksi pengikatan dengan reseptor ataupun melalui *Indirect Receptor Dependet* yaitu dengan cara mempengaruhi jumlah estrogen endogen dalam darah. Salah satu caranya adalah dengan meningkatkan produksi *gonadotropin releasing hormon* (GnRH) yang juga akan memicu peningkatan sekresi *Folicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing Hormone* (LH). Selanjutnya disusul terjadinya steroidogenesis dan folikulogenesis di ovarium, dan memicu pertumbuhan folikel serta peningkatan jumlah estrogen dalam darah.

2.9 Tinjauan Obat Kimia

2.9.1 Cisplatin

Cisplatin atau (*cis-diamminedichloro-platinum (ii)*) adalah molekul anorganik berbentuk persegi-planar, yang memiliki platina sentral dalam keadaan divalen. Cisplatin memiliki struktur yang kaku, dengan dua atom chloro yang tidak stabil dan dua ligan amina yang stabil dalam konfigurasi cis (Siddik, 2002).



Gambar 2.7 Struktur Kimia Cisplatin (Siddik, 2002)

Cisplatin adalah agen kemoterapi yang biasa digunakan untuk pengobatan berbagai jenis tumor di antaranya tumor sel germinal, karsinoma kandung kemih lanjut, karsinoma korteks adrenal, kanker payudara, kanker serviks, dan karsinoma paru). Akan tetapi, obat ini juga diketahui memiliki efek samping yang dapat menurunkan fertilitas. Menurut penelitian, cisplatin ditegaskan sebagai agen perantara gonadotoksik. Hal ini ditunjukkan bahwa infertilitas terkait cisplatin disebabkan oleh efek toksik pada folikel primordial. Cisplatin menyebabkan folikel primordial tidak dapat beregenerasi, sehingga memicu terjadinya kerusakan atau disfungsi pada ovarium dan ketidaksuburan (Yucebilgin, 2004).

Efek samping parah yang ditimbulkan selama kemoterapi kanker membatasi penggunaan obat antikanker yang tepat. Obat anti-kanker, terutama yang digunakan pada masa kanak-kanak dan pada masa reproduksi, dapat menyebabkan beberapa komplikasi seperti insufisiensi ovarium dan infertilitas. Oleh karena itu, dalam beberapa tahun terakhir, percobaan telah dimulai pada beberapa metode untuk mencegah kemandulan pada pasien yang diberi kemoterapi (Oktay, 2005).

Mekanisme kerja toksisitas cisplatin pada ovarium belum dijelaskan secara menyeluruh. Namun, diperkirakan bahwa adanya peningkatan produksi radikal bebas dan penurunan produksi antioksidan endogen berdampak pada terjadinya toksisitas cisplatin terhadap ovarium. Telah diklaim bahwa kerusakan organ yang

berkaitan dengan radikal bebas terjadi sebagai konsekuensi mekanisme pertahanan antioksidan yang terganggu (Altuner, 2013).

Selain menyebabkan peningkatan stress oksidatif pada ovarium dalam mempengaruhi tingkat kesuburan, mekanisme cisplatin yang memiliki efek gonadotoksik juga dijelaskan pada penelitian Gonfloni (2010), bahwa cisplatin bekerja merusak folikel ovarium melalui mekanisme kerusakan DNA yang ditandai dengan teraktivasinya protein c-Abl tirosin kinase. Hal ini dapat meningkatkan akumulasi protein TAp63 yang berperan dalam mediasi terjadinya apoptosis folikel primordial ovarium.

2.9.2 Kломифen Sitrat

Secara kimiawi, kломifen sitrat adalah derivat dari tripheniletilen non steroid yang menunjukkan sifat agonis maupun antagonis estrogen. Pada umumnya, sifat agonis estrogen kломifen sitrat hanya akan muncul apabila jumlah estrogen endogen sangat rendah, dan sebaliknya kломifen sitrat akan bekerja secara antagonis estrogen jika kadar estrogen endogen sangat tinggi. Baik efek estrogenik maupun antiestrogenik dari kломifen sitrat, keduanya sama-sama mendukung untuk menginduksi ovulasi (Palomino, 2005).

Kломifen sitrat memiliki dua bentuk isomerik yaitu, cis (zuklomifen) dan trans (enklomifen). Kedua isomer menghasilkan efek gabungan estrogenik maupun antiestrogenik yang berbeda-beda pada setiap individu. Isomer enklomifen dianggap sebagai isomer yang lebih potensial untuk menginduksi ovulasi daripada isomer zuklomifen. Hal ini dikarenakan Isomer zuklomifen memiliki efek estrogenik ringan sekaligus antiestrogenik, sedangkan isomer enklomifen

keseluruhan bersifat antiestrogenik. Pengaktifan kedua isomer tersebut terjadi apabila mengalami reaksi hidroksilasi dan memproduksi metabolit fenolik yang memiliki afinitas 100 kali lebih tinggi terhadap reseptor estrogen dibandingkan molekul sebelumnya yang tidak aktif (Adashi, 1995).

Mekanisme kerja dari klomifen sitrat adalah melalui interaksi dengan jaringan yang mempunyai reseptor estrogen di antaranya ovarium, endometrium, vagina, serviks, hipofisis dan hipotalamus. Klomifen sitrat akan berkompetisi dengan estrogen endogen untuk menempati reseptor estrogen sehingga dapat menyebabkan penurunan kadar reseptor estrogen intraseluler. Klomifen sitrat bekerja dengan cara menempati reseptor estrogen pada hipotalamus, sehingga menyebabkan kondisi hipoestrogenik pada hipotalamus. Hal tersebut dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan frekuensi pulsasi *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) yang juga akan memicu peningkatan sekresi *Folicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing Hormone* (LH). Selanjutnya disusul terjadinya steroidogenesis dan folikulogenesis di ovarium, dan memicu pertumbuhan folikel serta peningkatan jumlah estrogen dalam darah. Pada ovarium, klomifen sitrat dapat mempengaruhi sel-sel granulosa sehingga menjadi lebih sensitif terhadap FSH maupun LH (Chrousos, 2004).

Struktur klomifen sitrat yang sangat mirip dengan struktur estrogen merupakan kunci mekanisme kerjanya, sehingga menyebabkan klomifen sitrat sangat mudah berikatan dengan reseptor estrogen pada semua sistem reproduksi. Klomifen sitrat dapat menempati reseptor estrogen dalam waktu yang relatif lama, sampai beberapa minggu. Obat tersebut dapat secara efektif menginduksi ovulasi

melalui efek yang ditimbulkan pada tingkat hipotalamus. Kломifen sitrat mempengaruhi aktivitas hipotalamus dengan cara mempengaruhi kadar reseptor estrogen intraseluler. Hipotalamus dan hipofisis yang diberi paparan kломifen sitrat, menyebabkan poros hipotalamus dan hipofisis gagal untuk merespon konsentrasi estrogen endogen pada darah. Akibat kapasitas reseptor yang berkurang, sinyal estrogen endogen juga ikut berkurang, sehingga menimbulkan umpan balik (*feedback*) negatif dan menginduksi mekanisme kompensasi neuroendokrin untuk sekresi GnRH (Speroff, 1994).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan desain rancangan acak lengkap (RAL) yang terdiri atas 7 perlakuan dan 4 ulangan.

3.2 Waktu dan Tempat

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

3.3 Variabel Penelitian

Variabel pada penelitian ini meliputi:

- 1) Variabel bebas: pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau dengan berbagai variasi dosis.
- 2) Variabel terikat: histologi uterus yang meliputi tebal endometrium, tebal miometrium, tebal perimetrium dan jumlah kelenjar endometrium.
- 3) Variabel kontrol: jenis hewan coba yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar, jenis kelamin betina, umur $\pm$ 2-3 bulan, berat 100-150 g, pakan BR1 dan A2 serta minum secara *ad libitum*.

3.4 Penentuan Populasi dan Sampel

Penelitian ini membutuhkan 28 ekor tikus yang dibagi menjadi 7 kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari 4 ekor tikus betina sebagai ulangan. Hewan coba yang digunakan memiliki kriteria: tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar betina, umur $\pm$ 2-3 bulan, berat badan 100-150 gam dan fertil.

3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1 Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini di antaranya timbangan digital, erlenmeyer 500 mL dan 250 mL, beaker glass, gelas ukur, toples mserasi, pengaduk kaca, spatula, corong buchner, kertas saring whatman no.1, nampan, *rotary vacuum* evaporator, pipet ukur, mikro pipet, kertas label, oven, tempat makan dan minum hewan coba, kandang (bak plastik ukuran $35 \times 28 \times 11$ cm dengan volume 10780 cm^3), alat pencekok oral (gavage) 16G, spuit 1cc, *cotton bud*, *hand glove*, tisu, masker, alat tulis, kamera digital, cawan petri, pinset, waterbath, inkubator, kapas, alat bedah, papan seksi, jarum pentul, objek glass, cover glass, botol flakon, mikrotom, kaset embedding, *base moult*, *hotplate*, mikroskop cahaya, *colony counter*, spidol.

3.5.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini di antaranya umbi bawang putih, rimpang jeringau dan rimpang temu mangga yang berasal dari Balai Materia Medika Batu, jamu subur kandungan produksi PJ. Ribkah Maryam Jokotole, pelarut etanol p.a 70%, aquades steril, tissue, kapas, tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar betina fertil, aluminium foil, tip (*white*, *yellow*, *blue*), klomifen sitrat

produksi PT. Sande Farma, Na CMC, aquades, pakan BR1 dan pewarna giemsa merk sigma, hormon PMSG (*Pregnant Mare's Serum Gonadotropin*) dan hCG (*Human Chorionic Gonadotropin*), NaCl, aquabides, paraffin, alkohol bertingkat (50%, 70%, 80%, 90%, 100%), xilol, kloroform, formalin 10%, entelan, hematoxilin, eosin.

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Persiapan Hewan Coba

Dilakukan aklimatisasi pada 28 ekor tikus di dalam laboratorium selama satu minggu sebelum diberi perlakuan. Selama diaklimatisasi dan diberi perlakuan tikus diberi makan BR1 dan minum secara *ad libitum*.

3.6.2 Penentuan Dosis Perlakuan

Dosis perlakuan yang digunakan mengacu pada aturan minum jamu subur kandungan produksi PJ. Ribkha Maryam Jokotole. Hasil perhitungan adalah sebagai berikut:

Satu kapsul jamu subur kandungan mengandung 500 mg yang diminum 8 kapsul/hari ($2 \times$ sehari masing-masing 4 kapsul).

$$\begin{aligned} \text{Dosis pada manusia} &= 500 \text{ mg} \times 8 \\ &= 4000 \text{ mg/kg BB} \end{aligned}$$

$$\text{Faktor konversi manusia ke tikus} = 0,018 \text{ (Laurence, 1964)}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis pada tikus dengan BB g} &= 4000 \times 0,018 \\ &= 72 \text{ mg/Kg BB} \end{aligned}$$

Dosis 72 mg/Kg BB dibulatkan menjadi 75 mg/Kg BB dengan interval sebesar 25 maka dosis diturunkan dan dinaikkan menjadi 50 mg/Kg BB dan 100 mg/Kg BB. Sehingga dosis pada perlakuan untuk kombinasi ekstrak bawang putih, temu

mangga dan jeringau adalah 50 mg/Kg BB, 75 mg/Kg BB dan 100 mg/Kg BB (Mardyana, 2017) sebagaimana penelitian terdahulu.

3.6.3 Pembagian Kelompok Perlakuan

Penelitian ini terdapat 7 kelompok perlakuan dan setiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus sebagai ulangan. Pembagian kelompok perlakuan yaitu:

- 1) Kelompok 1 (K (-)/tikus tanpa perlakuan): Tikus yang hanya diberi 1 ml Na CMC 0,5%.
- 2) Kelompok 2 (K (+)/cisplatin): Tikus yang diinduksi 5 mg/Kg BB Cisplatin + 1 ml Na CMC 0,5%.
- 3) Kelompok 3 (P1): Tikus yang diinduksi 5 mg/Kg BB Cisplatin diikuti pemberian ekstrak kombinasi umbi bawang putih 36%, rimpang temu mangga 36% dan rimpang jeringau 28% + 1 ml Na CMC 0,5% dosis 50 mg/Kg BB.
- 4) Kelompok 4 (P2): Tikus yang diinduksi 5 mg/Kg BB Cisplatin diikuti pemberian ekstrak etanol 70% umbi bawang putih 36%, rimpang temu mangga 36% dan rimpang jeringau 28% + 1 ml Na CMC 0,5% dosis 75 mg/Kg BB.
- 5) Kelompok 5 (P3): Tikus yang diinduksi 5 mg/Kg BB Cisplatin diikuti pemberian ekstrak etanol 70% kombinasi umbi bawang putih 36%, rimpang temu mangga 36% dan rimpang jeringau 28% + 1 ml Na CMC 0,5% dosis 100 mg/Kg BB.

- 6) Kelompok 6 (P4): Tikus yang diinduksi 5 mg/Kg BB Cisplatin diikuti pemberian jamu subur kandungan + 1 ml Na CMC 0,5% dosis 75 mg/Kg BB.
- 7) Kelompok 7 (P5): Tikus yang diinduksi 5 mg/Kg BB Cisplatin diikuti pemberian kломifen sitrat 0,9 mg/Kg BB + 1 ml Na CMC 0,5%.

3.6.4 Preparasi Simplisia Sampel Tumbuhan

Penelitian ini menggunakan sampel simplisia bawang putih, rimpang temu mangga dan jeringau yang didapatkan dan dideterminasi di UPT Materia Medica Batu. Tujuan dari determinasi ini adalah untuk mengkonfirmasi kebenaran simplisia dari tanaman yang akan digunakan sebagai sampel penelitian. Proses pembuatan simplisia dilakukan oleh UPT. Materia Medica Batu yang meliputi tahap panen, sortasi, penimbangan, pencucian, pengirisan, perajangan, penjemuran, pengeringan dengan oven, penggilingan sampai pada tahap pengemasan.

3.6.5 Ekstraksi Kombinasi Ramuan Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau dengan Metode Maserasi

Pembuatan ekstrak etanol kombinasi dilakukan dengan cara merendam simplisia bawang putih sebanyak 36 g, temu mangga sebanyak 36 g, dan jeringau sebanyak 28 g dalam pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:4 selama 24 jam pada suhu kamar (maserasi). Kemudian dilakukan penyaringan dengan kertas saring Whattman 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.

3.6.6 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 per kapsul adalah 50 mg.

Dosis pada manusia, dosis 1 kapsul: 50 mg/Kg BB.

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

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

= 0,9 mg/Kg BB

Dosis pemberian kломifen sitrat pada tikus didapat sebesar 0,9 mg/Kg BB selama 15 hari perlakuan.

3.6.7 Pembuatan Mucilago Na CMC 0,5 %

Na CMC sebanyak 1120 mg ditaburkan ke dalam 100 ml aquades hangat dan didiamkan selama $\pm$ 15 menit sampai berwarna bening dan terbentuk seperti gel. Selanjutnya dihomogenkan dan diencerkan dalam labu ukur menggunakan aquades sampai volume 224 ml.

3.6.8 Pemberian Perlakuan

3.6.8.1 Pemberian Obat Infertil (Cisplatin)

Pemberian perlakuan cisplatin untuk membuat tikus menjadi infertil mengacu pada penelitian Yucebilgin (2004), yaitu dilakukan melalui injeksi *single dose* secara intraperitoneal dengan dosis sebesar 5 mg/Kg BB. Cisplatin tersedia dalam bentuk larutan dengan komposisi 50 mg / 50 mL.

3.6.8.2 Penyeragaman Siklus Estrus

Penyeragaman siklus estrus dilakukan sebelum diberi perlakuan kombinasi ekstrak dengan cara menginjektikan hormon PMSG (*Pregnant Mare Serum Gonadotropin*) dan hCG (*Human Carionic Gonadotropin*) sebanyak 0,2 ml (10 iu). Injeksi hormon PMSG dilakukan setelah 10 hari pemberian cisplatin (Akunna, 2017) pada pukul 13.00 WIB dan injeksi hormon hCG yaitu 48 jam setelah penginjeksian hormon PMSG. Penginjeksian dilakukan secara intraperitorial (Widjiati, 2015).

3.6.8.3 Pengecekan Siklus Estrus dengan Metode Apus Vagina

Pengecekan siklus estrus bertujuan untuk mengidentifikasi dimulainya siklus estrus. Pembuatan preparat apusan vagina dilakukan setiap hari sebanyak dua kali yaitu pada pukul 06.00 dan 18.00 WIB. Pengambilan sampel dilakukan dengan *cotton bud* yang dibasahi larutan natrium klorida (NaCl) 0,9 %, kemudian dimasukkan ke dalam vagina tikus betina dan diapus sebanyak 1-2 kali putaran. Hasil apusan dioleskan pada objek glass dan dikering anginkan pada suhu kamar. Selanjutnya apusan vagina difiksasi menggunakan larutan etanol 10% selama 3 menit, kemudian dicuci dalam air mengalir dan dikering angkinkan. Selanjutnya apusan vagina diberi pewarna Giemsa selama 15 menit lalu dibilas dengan air dan dikeringkan. Kemudian dilakukan pengamatan apusan vagina menggunakan mikroskop yang telah tersambung dengan kamera optilab perbesaran 100x untuk ditentukan fase siklusnya.

3.6.8.4 Pemberian Ekstrak

Pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau dilakukan secara oral melalui pencekakan (sonde lambung) menggunakan spuit 2 ml setelah berada pada fase estrus. Ekstrak diberikan setiap hari pada pukul 09.00 WIB selama 15 hari (3 kali siklus estrus) sesuai dosis yang telah ditentukan.

3.6.9 Pengambilan Data

3.6.9.1 Pengambilan Organ Uterus

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara pembedahan pada fase estrus untuk masing-masing sampel. Proses pembedahan pada tikus untuk pengambilan organ uterus dilakukan setelah pemberian perlakuan selama 15 hari (pada hari ke-16). Tikus dikorbankan dengan cara dislokasi leher, kemudian tikus diletakkan pada papan seksi dan dibedah untuk diambil organ uterusnya. Bagian tanduk uterus kanan dan kiri kemudian diproses untuk preparat histologi.



Gambar 3.1 Struktur Anatomi Uterus Pada Tikus. L (tanduk uterus kiri) dan R (tanduk uterus kanan) (Akinloye, 2010).

3.6.9.2 Pembuatan Preparat Histologi Uterus

Pembuatan preparat histologi uterus dengan pewarnaan Hematoxilin-Eosin (HE) diawali dengan proses fiksasi organ uterus menggunakan larutan formalin 10% selama 1 jam sebanyak 2 kali ulangan pada larutan yang berbeda. Kemudian dilakukan dehidrasi organ uterus dengan larutan alkohol bertingkat (50%, 70%,

80%, 90%, 95% dan alkohol absolut), perendaman pada setiap konsentrasi selama 2 jam. Selanjutnya, dilakukan clearing untuk menarik alkohol menggunakan larutan xilol (I dan II) selama 1,5 jam. Organ uterus yang sudah diclearing selanjutnya diinfiltrasi dengan paraffin cair suhu 60°C selama 1 jam. Kemudian diblok organ uterus menggunakan paraffin cair dalam cetakan embedding (*base mould*), lalu parafin ditunggu sampai mengeras dengan memasukkannya ke dalam freezer selama ± 1 jam. Uterus yang telah mengeras dilepaskan dari cetakan embedding dan kaset yang berisi uterus dipasangkan pada mikrotom. Kemudian dilakukan pemotongan jaringan uterus dengan ketebalan 5 μ m. Hasil potongan dibentangkan dalam *waterbath* pada suhu 40°C kemudian diletakkan potongan blok parafin di atas objek glass. Kemudian potongan blok parafin dipanaskan di atas *hot plate* dengan suhu 60°C selama 15 menit.

Sebelum dilakukan pewarnaan HE, preparat histologi uterus dideparafinisai menggunakan larutan xilol (I dan II) selama 10 menit. Kemudian direhidrasi preparat menggunakan alkohol bertingkat (95%, 80%, 70%) masing-masing selama 2 menit dan dicuci dengan air mengalir selama 2 menit. Kemudian dilakukan pewarna HE dengan tahapan:

1. Preparat dicelupkan dalam pewarna hematoxylin selama 5 menit.
2. Preparat dicuci menggunakan air mengalir selama 2 menit.
3. Preparat dicelupkan dalam pewarna eosin selama 2 menit.
4. Preparat dicelupkan dalam etanol 75% selama 5 detik, lalu dicelupkan ke dalam etanol absolut selama 5 detik sebanyak 3 kali ulangan pada etanol absolut yang berbeda.

5. Preparat dicelupkan dalam xilol (I dan II) selama 5 menit.
6. Preparat ditetesi entelan dan ditutup dengan cover glass secara perlahan-lahan.

3.6.9.3 Pengamatan Histologi Uterus

3.6.9.3.1 Pengamatan Tebal Lapisan Endometrium, Miometrium dan Perimetrium Uterus

Data tebal endometrium, miometrium dan perimetrium uterus diambil dengan cara membagi satu sayatan melintang organ uterus menjadi 4 area. Selanjutnya, dilakukan pengukuran ketebalan masing-masing lapisan pada 4 area tersebut dengan menggunakan *Software Image Raster* pada perbesaran mikroskop 4 x 10. Ketebalan masing-masing lapisan diperoleh dari rerata empat kali pengukuran sampling.



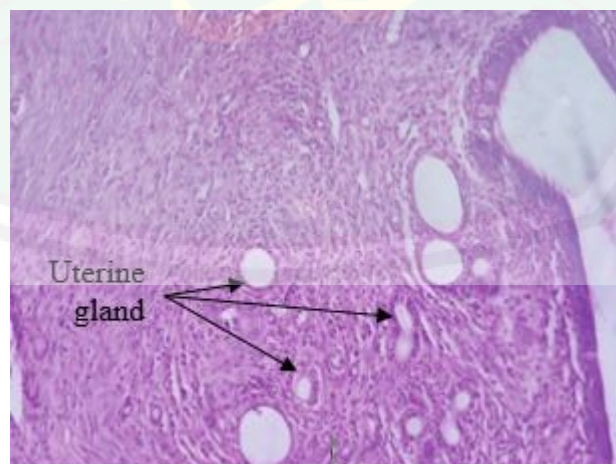
Gambar 3.2 Skema Pengukuran Tebal Endometrium, Miometrium dan Perimetrium (Puspitadewi, 2007).

Pengamatan histologi uterus tikus akan terlihat bahwa struktur lapisan endometrium tikus terdiri dari epitel kolumnar bersilia dan lapisan basal lamina propria. Lamina propria disusun oleh jaringan pengikat longgar, serabut kolagen dan fibroblast (Gartner, 1997). Miometrium tersusun atas otot polos yang berbentuk

sirkular di bagian dalam dan longitudinal di bagian luar. Perimetrium disusun atas jaringan pengikat dan sejumlah pembuluh darah (Dellmann, 1996).

3.6.9.3.2 Pengamatan Jumlah Kelenjar Endometrium Uterus

Kelenjar uterus terletak pada lapisan endometrium berbentuk tubuler yang membuka pada permukaannya dan merupakan invaginasi dari epitel (Akbar, 2010). Perhitungan jumlah kelenjar endometrium dilakukan dengan cara merunut berdasarkan posisi kelenjar pada tiap sayatan uterus. Proses perhitungan dilakukan dengan cara memberi tanda titik merah pada setiap kelenjar yang akan dihitung menggunakan *Software Image Raster*. Kelenjar yang telah dihitung pada sayatan terdahulu tidak dihitung lagi pada sayatan berikutnya, sedangkan penampang melintang kelenjar yang baru pada sayatan berikutnya dihitung sebagai kelenjar yang baru. Hal ini dilakukan dari awal sampai dengan akhir sayatan organ. Tiap daerah sayatan diperiksa menggunakan perbesaran 10 x 10. Penampang struktur kelenjar endometrium dapat dilihat pada gambar 3.3.



Gambar 3.3 Kelenjar Uterus Tikus (Panah) Dengan Pewarnaan HE pada perbesaran 100x (Alchalabi, 2016).

3.6.10 Analisis Data

Analisis data tebal endometrium, miometrium, perimetrium dan jumlah kelenjar endometrium yang diperoleh, dianalisis menggunakan program SPSS 16.0. Analisis data diawali dengan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov*. Jika hasilnya normal, maka dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene Statistic*. Apabila semua data terdistribusi normal dan homogen (memenuhi syarat uji parametrik) maka dianalisis menggunakan uji *One Way ANOVA*. Jika diperoleh $F_{hitung} > F_{tabel}$ maka dilakukan uji lanjut dengan taraf $\alpha = 0,05$.

Jenis uji lanjut yang digunakan bergantung pada nilai koefisien keragaman (KK). Apabila nilai KK besar (10% untuk data homogen dan 20% untuk data heterogen), maka uji lanjut dilakukan menggunakan uji Duncan. Apabila nilai KK sedang (5-10% untuk data homogen dan 10-20% untuk data heterogen), maka dilakukan uji lanjut Beda Nyata Terkecil (BNT). Sedangkan apabila nilai KK kecil (maksimal 5% untuk data homogen dan maksimal 10% untuk data heterogen), maka dilanjutkan uji lanjut Beda Nyata Jujur (BNJ) (Hanafiah, 2010). Sementara itu gambaran histologi uterus secara deskripsi disajikan dalam bentuk foto.

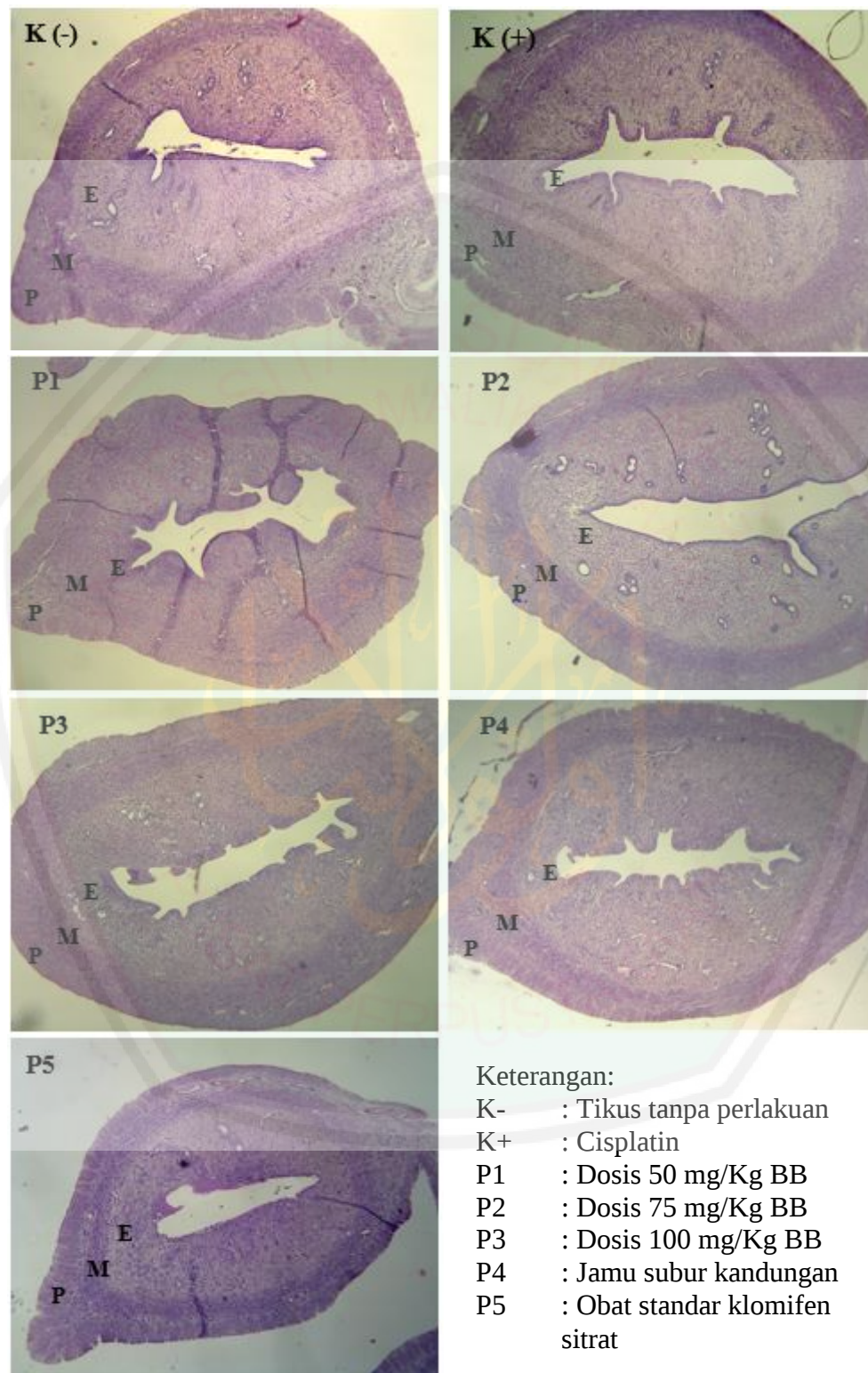
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pengaruh Kombinasi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* L), Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val) dan Jeringau (*Acorus calamus* L) Terhadap Tebal Endometrium, Miometrium dan Perimetrium Tikus yang Diinduksi Cisplatin

Penelitian ini diawali dengan pemberian perlakuan induksi cisplatin pada beberapa kelompok perlakuan untuk mengkondisikan tikus menjadi infertil akibat menurunnya kadar estrogen alami tubuh dan stress oksidatif pada ovarium. Gonfloni (2010) memaparkan bahwa cisplatin bekerja merusak folikel ovarium melalui mekanisme kerusakan DNA yang ditandai dengan teraktivasinya protein c-Abl tirosin kinase. Teraktivasinya protein tersebut kemudian dapat meningkatkan akumulasi protein TAp63 yang berperan dalam mediasi terjadinya apoptosis folikel primordial ovarium. Hal ini dapat mengakibatkan turunnya kemampuan ovarium untuk memproduksi estrogen yang akan berdampak pada perubahan fisiologis organ uterus dan mempengaruhi kesuburan.

Pengambilan data pada penelitian ini dilakukan melalui pengamatan terhadap preparat histologi uterus tikus putih yang diiris melintang, sehingga didapatkan struktur mikroanatomi lapisan endometrium, miometrium dan perimetrium. Ketiga lapisan uterus tersebut diamati ketebalannya menggunakan mikroskop binokuler Optilab dengan perbesaran 40 x. Hasil visualisasi terhadap tebal lapisan uterus yaitu endometrium, miometrium dan perimetrium setelah diberi perlakuan induksi cisplatin kemudian diikuti pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau dapat dilihat pada gambar 4.1.



Gambar 4.1 Histologi Uterus Tikus dengan Pewarnaan HE Pada Perbesaran 40x.
E (Endometrium), M (Miometrium), P (Perimetrium).

Berdasarkan hasil pengamatan terhadap preparat histologi uterus pada gambar 4.1 dapat dilihat struktur lapisan endometrium, miometrium dan perimetrium serta lumen yang menyusun organ uterus. Lapisan endometrium merupakan lapisan terdalam uterus yang tersusun atas jaringan ikat longgar, kelenjar endometrium dan sel epitel kolumnar (Yatim, 1994). Miometrium merupakan lapisan tengah uterus yang tersusun atas lapisan otot polos yang tebal, pada bagian luar tertutup oleh lapisan otot polos yang tipis sedangkan di bagian dalam berhubungan dengan lapisan otot sirkular. Pembuluh darah antara dua lapisan otot disebut stratum vascular, yang mengalirkan darah hingga endometrium. Perimetrium merupakan lapisan terluar uterus yang didominasi oleh jaringan ikat yang tersusun memanjang dengan tipe squamous epithelium sederhana. Pembuluh darah kecil, limfa serta serabut saraf juga menyusun lapisan perimetrium (Samuelson, 2007).

Hasil pengamatan gambar 4.1 menunjukkan bahwa lapisan endometrium, miometrium dan perimetrium pada K- (tikus tanpa perlakuan) terlihat paling tebal dibandingkan dengan perlakuan lainnya. Selanjutnya, K+ (cisplatin) mengalami penurunan tebal lapisan uterus dibandingkan dengan K-, tetapi terlihat lebih tebal dibandingkan dengan P5 (klomifen sitrat). Kombinasi ekstrak dosis 50 mg/Kg BB (P1) memiliki lapisan uterus paling tipis dari semua perlakuan. Kombinasi ekstrak dosis 75 mg/Kg BB (P2) dan 100 mg/Kg BB (P3) tebal lapisan uterusnya mengalami peningkatan dibandingkan dengan K+, namun P3 terlihat lebih tipis dibandingkan dengan P2. Sementara itu, lapisan uterus pada perlakuan jamu subur kandungan (P4) terlihat lebih tebal yang hampir mendekati tebal lapisan K-.

Hasil pengamatan gambar 4.1 kemudian dikonfirmasi ukuran tebal lapisan endometrium, miometrium dan perimetrium dengan menggunakan software *Image Raster* yang disajikan pada tabel 4.1 sebagai berikut:

Tabel 4.1 Rata-rata Tebal Endometrium, Miometrium, dan Perimetrium Pada Histologi Uterus Tikus yang Diinduksi Cisplatin

Perlakuan	Rata-rata Tebal $\pm$ SD (μ m)		
	Endometrium	Miometrium	Perimetrium
P1 (dosis 50 mg/Kg BB)	360.72 $\pm$ 43.34	118.51 $\pm$ 10.06	119.97 $\pm$ 6.10
P5 (klomifen sitrat)	420.44 $\pm$ 51.31	132.97 $\pm$ 13.52	130.52 $\pm$ 18.22
K+ (cisplatin)	421.54 $\pm$ 11.92	140.72 $\pm$ 27.13	141.88 $\pm$ 17.16
P3 (dosis 100 mg/Kg BB)	428.49 $\pm$ 42.65	145.46 $\pm$ 4.87	142.44 $\pm$ 27.28
P2 (dosis 75 mg/Kg BB)	437.44 $\pm$ 42.29	148.36 $\pm$ 30.24	143.28 $\pm$ 24.46
P4 (jamu subur kandungan)	478.66 $\pm$ 58.11	155.94 $\pm$ 14.30	144.36 $\pm$ 25.56
K- (tikus tanpa perlakuan)	490.29 $\pm$ 39.49	172.20 $\pm$ 41.29	148.76 $\pm$ 35.32

Hasil pengamatan pada tabel 4.1 menunjukkan bahwa rata-rata tebal lapisan uterus pada semua perlakuan dari tinggi ke rendah secara berturut-turut adalah lapisan endometrium, miometrium dan perimetrium. Namun hal ini tidak terjadi pada K+ (cisplatin) dan P1 (dosis 50 mg/Kg BB) yang menunjukkan bahwa lapisan perimetrium memiliki ukuran yang lebih tebal dibandingkan lapisan miometrium. Selain itu, hasil pengamatan pada tabel 4.1 juga menunjukkan bahwa rata-rata tebal lapisan endometrium, miometrium dan perimetrium dari rendah ke tinggi secara berurutan adalah P1, P5, K+ (cisplatin), P3, P2, P4 dan K-.

Data tersebut kemudian dianalisis secara statistik menggunakan *SPSS 16.0 for Windows*. Hasil uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* dan homogenitas *Levene*

test menunjukkan bahwa data tebal endometrium, miometrium dan perimetrium terdistribusi normal dan homogen karena memiliki nilai signifikansi $p > 0,05$ (Lampiran 3). Selanjutnya, dilakukan uji *One Way ANOVA* dengan taraf signifikansi $\alpha 5\%$, adapun hasil uji sebagaimana yang disajikan pada tabel 4.2 di bawah ini.

Tabel 4.2 Ringkasan ANOVA tentang Efek Kombinasi Ekstrak Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau terhadap Tebal Lapisan Endometrium, Miometrium dan Perimetrium Tikus yang Diinduksi Cisplatin

Parameter	F hitung	F tabel 5%
Endometrium	3.859	2.57271
Miometrium	2.094	2.57271
Perimetrium	0.712	2.57271

Keterangan: F hitung < F tabel = tidak signifikan, F hitung > F tabel = signifikan

Berdasarkan hasil uji pada tabel 4.2, menunjukkan bahwa lapisan endometrium memiliki nilai Fhitung > F tabel, sedangkan lapisan miometrium dan perimetrium memiliki nilai F hitung < F tabel, yang berarti bahwa pemberian perlakuan kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau pada tikus yang diinduksi cisplatin hanya berpengaruh pada tebal lapisan endometrium saja. Hal tersebut dimungkinkan karena pemberian beberapa dosis kombinasi ketiga ekstrak tumbuhan pada penelitian ini potensinya hanya mampu memberikan efek estrogenik pada lapisan endometrium. Hasil penelitian ini sebagaimana menurut Johnson (1999) bahwa lapisan endometrium merupakan lapisan yang paling responsif terhadap perubahan hormonal, sehingga perubahan lapisan ini bervariasi sepanjang siklus estrus dan dapat dijadikan indikator terjadinya fluktuasi hormon. Akan tetapi penelitian ini juga tidak serupa dengan hasil penelitian terdahulu oleh

Mardiyana (2017), bahwa pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau berpengaruh nyata terhadap peningkatan tebal miometrium tikus normal.

Adanya pengaruh pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau terhadap tebal endometrium tikus yang diinduksi cisplatin selain disebabkan oleh faktor hormonal juga disebabkan oleh perbaikan kerusakan seluler dari aktivitas antioksidan dalam kombinasi ketiga tumbuhan tersebut. Aktivitas antioksidan berasal dari keberadaan senyawa *allicin*, senyawa flavonoid yaitu kaempferol-3-O- β -D-glukopiranoside dan isorhamnetin-3-O- β -D-glukopiranoside dan senyawa polar fenolik pada bawang putih (Santoso, 2008), juga kandungan senyawa fenolik kurkumin, kalkon, flavanon dan flavonoid pada temu mangga menurut Setyaningrum (2013) dalam Muchtaromah (2017) dan juga adanya senyawa steroids, fenol, tannin dan flavonoid pada jeringau (Barua, 2014) berdasarkan penelitian terdahulu.

Senyawa-senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak suatu tanaman tergolong sebagai antioksidan sekunder. Winarsi (2007) menyatakan secara umum mekanisme kerja antioksidan sekunder adalah dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan pengubahan radikal lipida ke bentuk yang lebih stabil. Sehingga radikal bebas tidak akan bereaksi dengan komponen seluler dan kerusakan sel dapat dikurangi. Mekanisme ini kemudian dapat meningkatkan proses regenerasi dan proliferasi pada sel penyusun uterus. Hal ini dapat diketahui dari adanya peningkatan tebal lapisan uterus setelah diberi kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau.

Tidak adanya pengaruh yang nyata pada tebal miometrium dan perimetrium setelah pemberian ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau pada penelitian ini dimungkinkan karena senyawa antioksidan yang terdapat dalam ketiga kombinasi tumbuhan dengan beberapa dosis tersebut belum mampu mengatasi stress oksidatif akibat induksi cisplatin pada sel yang menyusun lapisan miometrium dan perimetrium.

Selain itu, dimungkinkan juga karena konsentrasi reseptor estrogen pada miometrium jauh lebih sedikit dibandingkan dengan endometrium, bahkan pada lapisan perimetrium berdasarkan literatur tidak disebutkan keberadaan reseptor estrogen. Hal ini sebagaimana menurut Hiroi (1999) reseptor estrogen yang terlokalisasi pada uterus dapat dijumpai pada sel epitel yang berbatasan dengan lumen, bagian stroma, dan lapisan sel otot pada miometrium. Didukung juga dengan pernyataan Farooq (2015) dalam Muchtaromah (2018), bahwa aktivitas dan implikasi klinis dari senyawa fitoestrogen tergantung pada jumlah reseptor estrogen, lokasi reseptor estrogen dan konsentrasi estrogen endogen. Keberadaan reseptor estrogen ini sangat penting untuk mengikat senyawa fitoestrogen agar memunculkan efek estrogenik sehingga dapat mempengaruhi tebal lapisan uterus.

Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa pemberian beberapa dosis kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau bisa saja kurang tinggi untuk dapat mempengaruhi tebal lapisan miometrium. Sedangkan, pada lapisan perimetrium memang tidak menunjukkan aktivitas estrogenik karena tidak terdapatnya reseptor estrogen.

Selanjutnya, dilakukan uji lanjut menggunakan uji Beda Nyata Jujur (BNJ) 5% terhadap data ketebalan endometrium untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan. Uji lanjut hanya dilakukan pada data ketebalan endometrium saja karena menunjukkan nilai uji *One Way ANOVA* yang signifikan. Berdasarkan hasil uji BNJ 5% diperoleh hasil notasi dan diagram rata-rata ketebalan endometrium seperti yang disajikan pada tabel 4.3 sebagai berikut:

Tabel 4.3 Ringkasan BNJ 5% tentang Efek Kombinasi Ekstrak Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau terhadap Tebal Endometrium Tikus yang Diinduksi Cisplatin

Perlakuan	Rata-rata Tebal Endometrium $\pm$ SD (μ m)	Notasi
P1 (dosis 50 mg/Kg BB)	360.72 $\pm$ 43.34	a
P5 (klomifen sitrat)	420.44 $\pm$ 51.31	ab
K+ (cisplatin)	421.54 $\pm$ 11.92	ab
P3 (dosis 100 mg/Kg BB)	428.49 $\pm$ 42.65	ab
P2 (dosis 75 mg/Kg BB)	437.44 $\pm$ 42.29	ab
P4 (jamu subur kandungan)	478.66 $\pm$ 58.11	b
K- (tikus tanpa perlakuan)	490.29 $\pm$ 39.49	b

Keterangan: notasi huruf yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan

Berdasarkan tabel 4.3 dapat diketahui bahwa kelompok K- (tikus tanpa perlakuan) memiliki rerata tebal endometrium tertinggi sebesar 490.29 $\pm$ 39.49 dan tidak berbeda secara signifikan dengan perlakuan P5 (klomifen sitrat), P2 (dosis 75 mg/Kg BB), P3 (dosis 100 mg/Kg BB), P4 (jamu subur kandungan) dan K+ (cisplatin). Hal ini dapat dilihat dari notasi yang memiliki huruf yang sama. Perlakuan P1 (dosis 50 mg/Kg BB) memiliki rerata terendah yang tidak berbeda

nyata dengan K⁺ (cisplatin), P5 (klomifen sitrat), P2 dan P3, tetapi berbeda nyata dengan P4 dan K⁻.

Tidak adanya perbedaan yang signifikan terkait penurunan tebal endometrium tikus K⁺ (cisplatin) dibandingkan dengan K⁻ (tikus tanpa perlakuan) pada tabel 4.3, menunjukkan bahwa induksi cisplatin dengan dosis 5 mg/Kg BB (Akunna, 2017) untuk mengkondisikan tikus menjadi infertil tidak berpengaruh terhadap penurunan tebal endometrium. Hal ini dimungkinkan dosis yang diberikan kurang tinggi dan jangka waktu pemberian induksi cisplatin yang kurang lama, serta efek gonadotoksik utama cisplatin bukan pada uterus. Sebagaimana penelitian Altuner (2013) bahwa induksi cisplatin pada tikus betina menyebabkan peningkatan stress oksidatif pada jaringan ovarium tikus secara signifikan. Akibatnya, banyak folikel primordial yang mengalami apoptosis sehingga dapat mempengaruhi tingkat fertilitas.

Perlakuan P1 (dosis ekstrak 50 mg/Kg BB) diketahui tidak dapat meningkatkan tebal endometrium tikus yang diinduksi cisplatin. Sedangkan perlakuan P2, P3 dan P4 dapat meningkatkan tebal endometrium tikus yang diinduksi cisplatin dibandingkan dengan K⁺ namun tidak secara signifikan. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian terdahulu oleh Mardyana (2017) bahwa pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau pada dosis 50, 75 dan 100 mg/Kg BB serta jamu subur kandungan, secara signifikan dapat meningkatkan tebal endometrium tikus normal dibandingkan dengan tikus normal tanpa diberi perlakuan apapun. Hal ini dimungkinkan karena pada penelitian ini, tikus dikondisikan menjadi infertil akibat defisiensi estrogen endogen dan stress

oksidatif setelah diinduksi cisplatin, sehingga akan terdapat banyak kelebihan reseptor estrogen yang tidak terikat hormon dan adanya kerusakan sel. Oleh karena itu, diperlukan dosis yang lebih besar lagi agar senyawa fitoestrogen dan antioksidan yang terkandung dalam kombinasi ekstrak tersebut dapat mengatasi kondisi defisiensi estrogen dan perbaikan sel penyusun uterus.

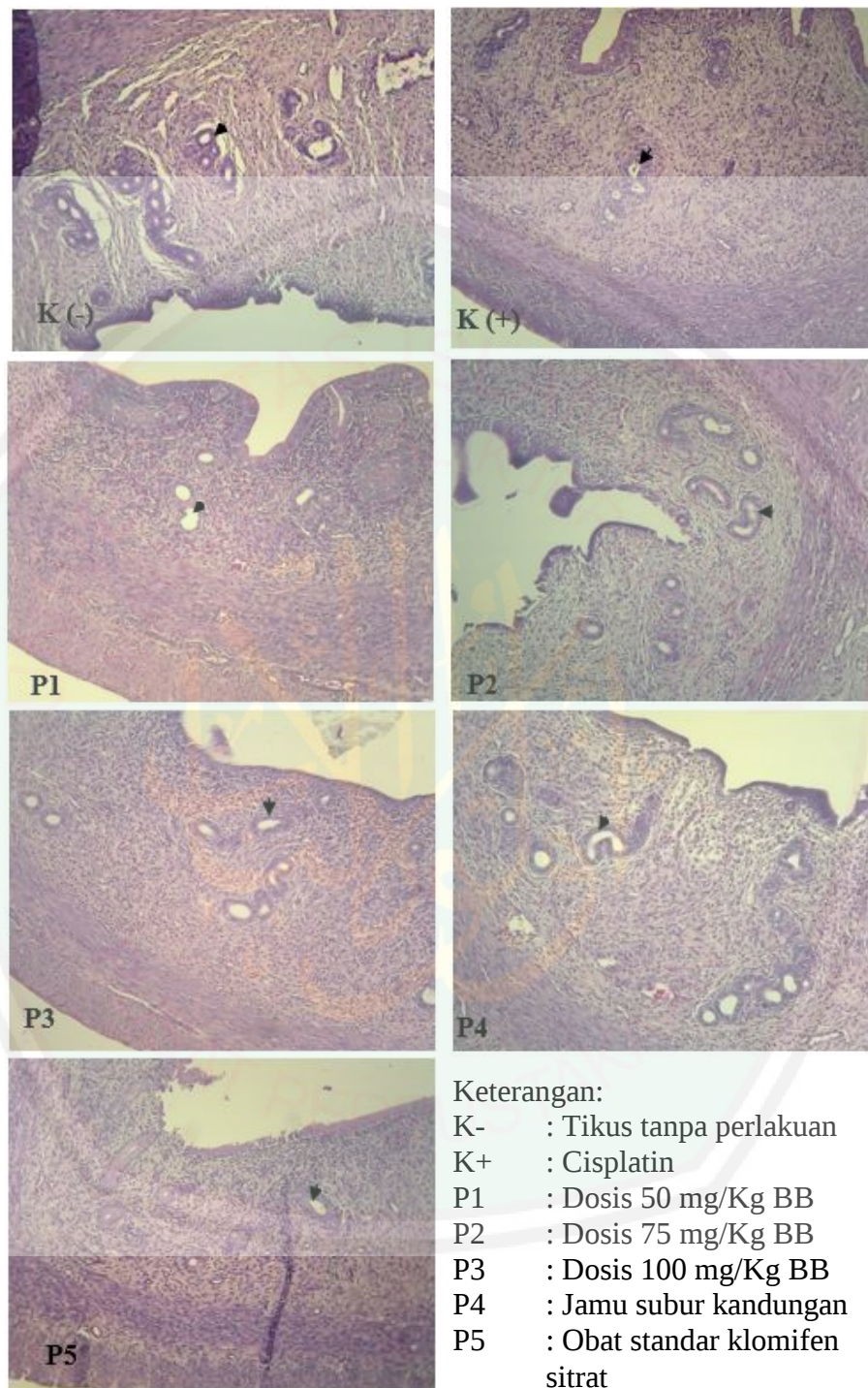
Hal tersebut sebagaimana menurut Sheehan (2005) bahwa fitoestrogen memiliki afinitas yang lebih rendah terhadap reseptor estrogen dibandingkan dengan estrogen alami tubuh. Selanjutnya, Hillisch (2004) juga menambahkan bahwa potensi fitoestrogen 10^{-3} - 10^{-5} kali dibanding estrogen alami sehingga walaupun fitoestrogen dapat berikatan dengan reseptor tetapi tidak dapat menimbulkan efek yang sama kuatnya dengan efek estrogen alami tubuh.

Meskipun peningkatan tebal endometrium tikus pada perlakuan P2, P3 dan P4 tidak berbeda nyata dengan K+, pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau terhadap tikus yang diinduksi cisplatin tetap dianggap memiliki potensi yang cukup besar untuk digunakan dalam meningkatkan fertilitas. Potensi tersebut disebabkan karena adanya senyawa fitoestrogen dan aktivitas antioksidan yang terkandung dalam kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau. Senyawa aktif yang terdapat pada kombinasi ketiga tumbuhan berdasarkan uji fitokimia oleh Muchtaromah (2017) di antaranya mengandung senyawa alkaloid, triterpenoid, dan flavonoid isoflavon, yang mana menurut Nurhuda (1995) kelompok senyawa tersebut dapat merangsang pembentukan estrogen pada mamalia dan dari strukturnya memiliki kemiripan dengan hormon estrogen alami tubuh.

Mekanisme senyawa triterpenoid dan flavonoid yang terkandung dalam kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau dalam mempengaruhi tebal lapisan uterus adalah melalui aksi seperti estrogen endogen. Cooke (1998) menjelaskan bahwa senyawa fitoestrogen akan berdifusi ke dalam sel dan menempati reseptor hormon di nukleus, akibatnya kompleks ikatan fitoestrogen-reseptor akan teraktivasi sehingga mampu menempati situs pengikatan EREs (*estrogen response elements*) pada rantai DNA. Interaksi antara kompleks fitoestrogen-reseptor dengan EREs dapat menginduksi ekspresi *estrogen responsive gene*, salah satunya adalah protein c-Myc. Protein c-Myc yang terekspresi akan memicu terjadinya daur sel sehingga dapat meningkatkan proliferasi sel-sel penyusun organ uterus.

4.2 Pengaruh Kombinasi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* L), Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val) dan Jeringau (*Acorus calamus* L) terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium Tikus yang Diinduksi Cisplatin

Pengambilan data penelitian tentang “Pengaruh kombinasi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* L), Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val) dan Jeringau (*Acorus calamus* Val) terhadap Histologi Uterus Tikus yang Diinduksi Cisplatin” dilakukan melalui pengamatan preparat histologi uterus pada irisan melintang menggunakan mikroskop binokuler Optilab dengan perbesaran 100 x kemudian dihitung menggunakan *software Image Raster*. Hasil visualisasi histologi uterus memperlihatkan jumlah kelenjar endometrium pada berbagai kelompok perlakuan yang dapat dilihat pada gambar 4.2 sebagai berikut.



Gambar 4.2 Histologi Uterus Tikus dengan Pewarnaan HE ada Perbesaran 100x. Tanda Panah (►)Menunjukkan Kelenjar Endometrium

Gambar 4.2 menunjukkan bahwa kelenjar endometrium tikus pada semua kelompok perlakuan terlihat memiliki bentuk bulat, tubular sampai berkelok-kelok,

tersusun atas epitel silindris yang melingkar dan memiliki lumen. Hal ini sebagaimana menurut Akbar (2010), bahwa kelenjar uterus terletak pada lapisan endometrium berbentuk tubuler yang membuka pada permukaannya dan merupakan invaginasi dari epitel. Kelenjar uterus merupakan salah satu penyusun dari lapisan endometrium yang mengalami perubahan sepanjang siklus estrus berlangsung. Bentuk kelenjar uterus sederhana dan lurus pada fase estrus sebagai akibat dari perubahan di dalam ovarium yakni terjadinya ovulasi.

Gambar irisan melintang uterus tikus putih betina, terlihat adanya perbedaan jumlah kelenjar pada masing-masing gambar perlakuan. Hasil perhitungan jumlah kelenjar endometrium menunjukkan bahwa pada kelompok K- (tikus tanpa perlakuan) terlihat jumlah kelenjar endometrium yang paling banyak dibandingkan dengan semua perlakuan. Kelompok K+ (cisplatin) terlihat mengalami penurunan jumlah kelenjar endometrium dibandingkan dengan kelompok K-, tetapi memiliki jumlah yang lebih banyak dibandingkan dengan P5 (obat standar kломifen sitrat). Perlakuan P1 (dosis 50 mg/Kg BB) terlihat jumlah kelenjar endometrium yang paling sedikit dari perlakuan lainnya. Jumlah kelenjar endometrium tikus yang diinduksi cisplatin dengan perlakuan P2 (dosis 75 mg/Kg BB), P3 (dosis 100 mg/Kg BB) dan P4 (jamu subur kandungan) terlihat mengalami peningkatan dibandingkan dengan cisplatin (K+).

Data tersebut kemudian dianalisis statistik menggunakan *SPSS 16.0 for Windows*. Hasil uji normalitas dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi normal karena memiliki nilai signifikansi sebesar 0,316 ($p > 0,05$). Hasil uji homogenitas pada *Levene test* memiliki nilai signifikansi sebesar 0,135

($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa jumlah kelenjar endometrium pada semua perlakuan memiliki variansi yang homogen (kedua hasil uji terdapat pada lampiran 3). Selanjutnya dilakukan uji *One Way ANOVA* dengan taraf signifikansi 5% sebagaimana yang disajikan dalam tabel 4.4 di bawah ini.

Tabel 4.4 Ringkasan ANOVA tentang Efek Kombinasi Ekstrak Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium Tikus yang Diinduksi Cisplatin

Sumber variasi	db	JK	KT	F-hit	F tabel
					5%
Perlakuan	6	448.714286	74.7857	20.0702875	2.57271
Galat	21	78.25	3.72619		
Total	27	526.96			

Keterangan : F hitung < F tabel = tidak signifikan, F hitung > F tabel = signifikan

Tabel 4.4 ringkasan *One Way ANOVA*, menunjukkan bahwa jumlah kelenjar endometrium memiliki nilai F hitung > F tabel. Hal tersebut menandakan bahwa terdapat pengaruh yang nyata dari pemberian kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau terhadap jumlah kelenjar endometrium tikus yang diinduksi cisplatin. Oleh karena itu, dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji Beda Nyata Jujur (BNJ) 5% untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan yang ada. Berdasarkan hasil uji BNJ 5% diperoleh hasil notasi dan grafik rata-rata jumlah kelenjar endometrium seperti yang disajikan pada tabel 4.5 sebagai berikut:

Tabel 4.5 Ringkasan BNJ 5% tentang Efek Kombinasi Ekstrak Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium Tikus yang Diinduksi Cisplatin

Kelompok Perlakuan	N	Rata-rata Kelenjar Endometrium $\pm$ SD	Notasi
P1 (dosis 50 mg/Kg BB)	4	15.50 $\pm$ 1.29	a
P5 (kolmifen sitrat)	4	16.25 $\pm$ 0.96	a
K+ (cisplatin)	4	17.00 $\pm$ 1.63	a
P3 (dosis 100 mg/Kg BB)	4	18.00 $\pm$ 2.16	a
P2 (dosis 75 mg/Kg BB)	4	19.75 $\pm$ 1.26	ab
P4 (jamu subur kandungan)	4	22.50 $\pm$ 1.29	b
K- (tikus tanpa perlakuan)	4	27.75 $\pm$ 3.59	c

Keterangan: notasi huruf yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan

Tabel 4.5 menunjukkan bahwa besarnya rata-rata jumlah kelenjar endometrium tikus yang diinduksi cisplatin pada kelompok K- (tikus tanpa perlakuan) memiliki perbedaan yang signifikan dengan semua perlakuan. Perlakuan P4 (jamu subur kandungan) berbeda secara signifikan dengan hampir semua perlakuan kecuali dengan P2 (dosis 75 mg/Kg BB). Sedangkan, perlakuan P2 tidak berbeda nyata dengan hampir semua perlakuan kecuali dengan kelompok K-.

Besarnya nilai rerata jumlah kelenjar endometrium kelompok K- (tikus tanpa perlakuan) dan berbeda nyata dengan K+ (cisplatin) pada tabel 4.5, menunjukkan bahwa induksi cisplatin dengan dosis 5 mg/g BB untuk mengkondisikan tikus menjadi infertil memiliki pengaruh terhadap jumlah kelenjar endometrium. Kondisi infertil dengan induksi cisplatin menyebabkan peningkatan apoptosis sel granulosa pada folikel primordial (Akunna, 2017) sehingga dapat menurunkan sekresi hormon estrogen yang kemudian mempengaruhi perkembangan jumlah kelenjar endometrium.

Tidak adanya peningkatan jumlah kelenjar endometrium tikus yang diinduksi cisplatin dengan perlakuan P1, dimungkinkan karena dosis kombinasi ekstrak terlalu kecil, sehingga senyawa fitoestrogen belum mampu untuk memunculkan efek yang memadai seperti estrogen endogen dan senyawa antioksidan belum dapat memperbaiki kerusakan sel kelenjar endometrium akibat stress oksidatif. Hal ini sebagaimana menurut Achdiat (2007) bahwa fitoestrogen memberikan efek estrogenik yang lebih lemah dibandingkan dengan estrogen yang dihasilkan tubuh, sehingga secara keseluruhan aktivitas yang ditimbulkan oleh fitoestrogen akan sangat rendah.

Jumlah kelenjar endometrium pada tikus yang diinduksi cisplatin dengan perlakuan P2 dan P3 sebenarnya mengalami peningkatan dibandingkan dengan K+, akan tetapi hal tersebut tidak berbeda secara signifikan. Hal ini dimungkinkan karena senyawa fitoestrogen memiliki afinitas yang berbeda terhadap reseptor estrogen alami tubuh sehingga mempengaruhi keefektifan respon estrogenik. Menurut (Winarsi, 2005), dalam tubuh hewan betina terdapat dua jenis reseptor estrogen, yaitu reseptor alfa dan beta. Reseptor estrogen-beta lebih banyak terdistribusi pada hipotalamus-hipofisis, tulang, kandung kemih dan epitel pembuluh darah, sedangkan reseptor estrogen-alfa lebih banyak terdistribusi pada jaringan penyusun organ reproduksi (Gustafsson, 1999). Fitoestrogen memiliki afinitas yang lebih kuat pada reseptor estrogen-beta yang terdistribusi pada jaringan di luar organ reproduksi (Pilsakova, 2010), oleh karena itu dimungkinkan reseptor estrogen-alfa dalam uterus menjadi banyak yang tidak dapat berinteraksi dengan

fitoestrogen sehingga jumlah kelenjar endometrium pada P2 dan P3 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan K⁺ (cisplatin).

Berdasarkan tabel 4.5, dapat diketahui bahwa pada penelitian ini perlakuan terbaik yang mampu meningkatkan jumlah kelenjar endometrium tikus setelah diinduksi cisplatin adalah perlakuan P4. Hal ini dapat dilihat dari rerata jumlah kelenjar endometrium yang meningkat secara signifikan karena diikuti dengan notasi yang berbeda dari K⁺ (cisplatin). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Yumalasari (2017), bahwa pemberian perlakuan jamu subur kandungan dosis 75 mg/Kg BB secara signifikan mampu meningkatkan kadar estrogen tikus normal dibandingkan dengan tikus normal yang tidak diberi perlakuan apapun. Hasil yang serupa juga dilaporkan oleh Mardiyana (2017), bahwa pemberian jamu subur kandungan dapat meningkatkan jumlah kelenjar endometrium tikus normal secara signifikan dibandingkan dengan tikus normal tanpa perlakuan apapun dan tidak berbeda secara signifikan dengan perlakuan kombinasi ekstrak etanol bawang putih, temu mangga dan jeringau pada dosis 75 mg/Kg BB.

Kemampuan jamu subur kandungan P4 dalam meningkatkan jumlah kelenjar endometrium tikus yang diinduksi cisplatin, sangat dimungkinkan karena adanya kandungan senyawa aktif yang mampu bertindak sebagai antioksidan dan fitoestrogen. Jamu subur kandungan merupakan jamu yang dikembangkan oleh masyarakat Madura dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi masalah infertilitas. Jamu ini sebenarnya diramu dengan berbagai macam tumbuhan obat, namun yang menjadi komposisi utama adalah bawang putih, temu mangga dan

jeringau. Oleh karena itu, senyawa aktif yang terkandung dalam jamu subur dan kombinasi ekstrak etanol bawang putih, temu mangga dan jeringau dimungkinkan hampir sama persis.

Menurut Muchtaromah (2017), senyawa flavonoid, alkaloid dan triterpenoid dalam kombinasi tumbuhan bawang putih, temu mangga dan jeringau memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Prameswari (2014) menjelaskan bahwa senyawa flavonoid dapat memberikan efek antioksidan dengan cara mencegah pembentukan ROS atau menangkap radikal bebas (*free radical scavenger*) secara langsung melalui penangkapan superoksida. Sehingga kerusakan sel yang disebabkan oleh peningkatan radikal bebas dapat dikurangi. Mekanisme tersebut kemudian dapat memicu adanya regenerasi dan peningkatan proliferasi sel. Hal ini dapat diketahui dari adanya peningkatan jumlah kelenjar endometrium tikus yang diinduksi cisplatin setelah diberi perlakuan kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau dosis 75 mg/Kg BB (P2) dan 100 mg/Kg BB (P3), serta jamu subur kandungan yang bahkan secara statistik berbeda nyata dengan K⁺ (cisplatin).

Senyawa flavonoid dan alkaloid yang dalam kombinasi tumbuhan bawang putih, temu mangga dan jeringau juga diduga bersifat estrogenik terhadap jumlah kelenjar endometrium. Keoptimalan senyawa fitoestrogen dalam jamu subur kandungan (P4) terbukti dapat meningkatkan jumlah kelenjar endometrium tikus yang diinduksi cisplatin. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa fitoestrogen mampu secara optimal bertindak sebagai estrogen agonis untuk menyuplai kekurangan estrogen endogen akibat induksi cisplatin. Sebagaimana menurut Anwar (2005), bahwa kekosongan reseptor estrogen akibat kurangnya hormon estrogen endogen

tersebut dapat diisi atau digantikan oleh fitoestrogen yang berikatan dengan reseptor estrogen yang kemudian ditranslokasikan ke inti sel, sehingga menyebabkan terjadinya sintesis protein dan menimbulkan respon seluler seperti terjadinya proliferasi sel.

Secara hormonal, pemberian kombinasi ekstrak dosis 75 mg/Kg BB dan jamu subur kandungan pada tikus diinduksi cisplatin memberikan efek umpan balik positif. Partodihardjo (1982) menyatakan, bahwa apabila konsentrasi estrogen rendah maka terjadi *feedback* positif, sehingga memicu produksi FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) dan menekan produksi LH (*Luteneizing Hormone*) oleh hipotalamus, kemudian menstimulasi perkembangan sel-sel granulosa folikel yang akhirnya mensekresi estrogen. Konsentrasi estrogen yang meningkat akan memicu pertumbuhan jaringan endometrium dan jumlah kelenjar endometrium oleh adanya proliferasi sel-sel endometrial dan pertumbuhan kelenjar endometrium.

Allah sudah menjanjikan bahwa setiap ada penyakit ada obatnya, bahkan di antara nama-nama Allah adalah Asy-Syaafii atau Zat yang Maha Menyembuhkan. Oleh karena itu, merupakan suatu kewajiban bagi manusia khususnya seorang ilmuwan muslim untuk mengembangkan ilmu pengetahuan dengan penuh keyakinan bahwa permasalahan terkait infertilitas juga dapat diatasi, karena sarana yang Allah SWT berikan sudah lengkap sebagai bukti dan tanda-tanda atas kekuasaan-Nya. Allah telah menciptakan dan menundukkan segala sesuatu yang ada di bumi agar dapat dimanfaatkan demi kepentingan dan kemaslahatan umat manusia sebagai khalifah di bumi. 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: “**Tidakakah 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).

Ibnu Katsir (1994) menafsirkan bahwa, bahwa Allah SWT berfirman mengingatkan kepada makhluk-Nya tentang berbagai nikmat yang diberikan-Nya kepada mereka di dunia dan di akhirat. Yaitu dengan ditundukkannya untuk mereka apa saja yang ada di langit berupa bintang-bintang yang memberikan cahaya di waktu malam dan siang serta apa saja yang diciptakan di dalamnya berupa awan, hujan, salju dan embun serta Dia jadikan bagi mereka atap yang terjaga di dalamnya. Dia menciptakan untuk mereka di dalam bumi berupa tempat tinggal, sungai-sungai, pohon-pohon, tanam-tanaman dan buah-buahan serta Dia liputi mereka dengan berbagai nikmat-Nya yang zhahir dan batin.

Ayat tersebut ditafsirkan oleh Ibnu Katsir (1994) sebagai pengingat bahwa segala sesuatu yang telah terhampar di bumi telah Allah SWT tundukkan untuk memenuhi kebutuhan manusia. Lafadz (سَخَّرَ) maksudnya adalah menundukkan dan memudahkan, tentang berbagai kenikmatan yang ada di langit dan bumi. Hal ini merupakan bentuk kasih sayang Allah SWT demi keberlangsungan hidup manusia dan sebagai bukti atas kekuasaan-Nya. Ayat ini serasi dengan surah Tahaa ayat 53 yang secara tersirat menjelaskan tentang nikmat diciptakannya berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang bermanfaat bagi manusia.

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ
أَنْزُوجًا مِّنْ نَّبَاتٍ شَتَّى ﴿٥٣﴾

Artinya: “Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka Kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam” (Q.S. Tahaa: 53).

Berdasarkan ayat tersebut, terdapat lafadz *أَنْزُوجًا مِّنْ نَّبَاتٍ شَتَّى* bermakna tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam. Allah SWT menciptakan tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam atas kehendak-Nya untuk dapat dimanfaatkan oleh manusia sebagai kholifah di bumi ini. Mahalli dan Suyuthi (2000) menyebutkan dalam tafsir Jalalain bahwa, lafadz “*Syatta*” menjadi kata sifat daripada lafadz “*Azwaajan*” (tumbuh-tumbuhan), maksudnya adalah yang berbeda-beda warna dan rasa serta lain-lainnya. Sungguh Maha Kuasa Allah dengan segala ciptaan-Nya yang ada di bumi termasuk juga segala macam tumbuh-tumbuhan yang bermanfaat, salah satunya yaitu untuk pengobatan. Termasuk di antaranya adalah bawang putih (*Allium sativum* L), jeringau (*Acorus calamus* L), dan temu mangga (*Curcuma mangga* Val) yang dipercaya memiliki potensi sebagai bahan pengobatan terhadap masalah infertilitas.

Perbedaan pemberian dosis kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau dalam mengatasi masalah infertilitas mengakibatkan adanya hasil yang bervariasi terhadap tebal lapisan uterus dan perkembangan jumlah kelenjar endometrium. Dosis tersebut diberikan secara berbeda-beda dengan tujuan untuk mengetahui dosis yang tepat agar tercapai keseimbangan fisiologis, sehingga dapat digunakan oleh manusia dalam mengatasi masalah infertilitas. 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 (54): 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).

Lafad (فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا) (ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya) menurut Shihab (2002) ditafsirkan sebagai sifat konstan dan teliti. Sedangkan menurut Mahalli dan Suyuthi (2000) dalam tafsir Jalalain adalah bahwa (dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya) secara tepat dan sempurna. Dalam hal ini semua yang berjalan di bumi telah diatur sesuai dengan tatanan dan hukumnya secara teliti, tepat dan seimbang untuk kebaikan hidup manusia yang merupakan bentuk kasih sayang Allah SWT terhadap manusia.

Hal ini seperti yang dapat dilihat dari takaran dosis kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau sebesar 50 mg/Kg BB tidak dapat meningkatkan tebal endometrium, miometrium, perimetrium dan jumlah kelenjar endometrium tikus yang diinduksi cisplatin. Dosis 75 mg/Kg BB merupakan dosis yang paling optimal untuk meningkatkan tebal endometrium, miometrium, perimetrium dan jumlah kelenjar endometrium. Sedangkan untuk dosis 100 mg/Kg BB terlihat

menurunkan tebal endometrium, miometrium, perimetrium dan jumlah kelenjar endometrium dibandingkan dengan dosis 75 mg/Kg BB.

Hal tersebut diduga akibat konsentrasi estrogen dalam darah yang tinggi memberikan umpan balik negatif pada hipotalamus sehingga konsentrasinya menurun dan terjadi penurunan pada tebal endometrium, miometrium, perimetrium dan jumlah kelenjar endometrium. Selain itu, dimungkinkan karena senyawa antioksidan dalam kombinasi ekstrak dosis 100 mg/Kg BB yang diberikan berubah menjadi senyawa prooksidan, sehingga kerusakan sel penyusun uterus tidak bisa dihambat dan mempengaruhi tingkat proliferasi sel. Dewi (2007) menjelaskan bahwa antioksidan yang diberikan pada konsentrasi tinggi mempunyai kemampuan menjadi senyawa radikal. Hal ini karena besar konsentrasi antioksidan yang ditambahkan dapat mempengaruhi laju oksidasi. Pada konsentrasi yang tinggi, aktivitas antioksidan grup fenolik sering menghilang bahkan bisa berubah menjadi prooksidan.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak bawang putih (*Allium sativum* L), temu mangga (*Curcuma mangga* Val) dan Jeringau (*Acorus calamus* L) berpengaruh terhadap histologi uterus tikus yang diinduksi cisplatin dalam meningkatkan tebal endometrium dan jumlah kelenjar endometrium.

5.2 Saran

Beberapa saran yang diperlukan untuk penelitian lebih lanjut di antaranya:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan dosis kombinasi ekstrak yang sama untuk mengetahui jumlah reseptor estrogen yang terdistribusi pada lapisan uterus dengan teknik imunohistokimia.
2. Perlu dilakukan perubahan dosis kombinasi ekstrak dengan cara menurunkan interval antar dosis yang awalnya sebesar 25, untuk mengetahui efektivitas kombinasi ekstrak dalam mempengaruhi tebal lapisan uterus dan jumlah kelenjar endometrium.
3. Perlu dilakukan pengecekan lebih lanjut terkait efek cisplatin terhadap penurunan tebal lapisan uterus dan jumlah kelenjar endometrium, selain melalui pengecekan siklus estrus.

DAFTAR PUSTAKA

- Achdiat, C.M. 2007. *Fitoestrogen Untuk Wanita Menopause*. <http://www.situs.kesrepro.info/aging/jul/2003/ag01.html>. Diakses pada 27 Oktober 2018.
- Adashi E.Y. 1995. *Clomiphene Citrate Initiated Ovulation*. St Lous Missouri: Mosby.
- Afifah, Y. 2015. Potensi Antioksidan Dan Antifungi Ekstrak Etanol Kombinasi *Acorus calamus* (L.), *Curcuma mangga* (Val) dan *Allium sativum* (Linn.) Secara *In Vitro*. *Skripsi*. Malang: Jurusan Biologi Fakultas Saintek UIN Malang.
- Agusta, A. 2000. *Minyak Atsiri Tumbuhan Tropika Indonesia*. Bandung: Institut Teknologi Bandung.
- Ahmad, M. 2015. Skrining Aktivitas Antioksidan Jamu Subur Kandungan Komersial. *El-Hayah*. Volume 5 (2).
- Aizid, R. 2013. *Mengatasi Masalah Infertilitas (Kemandulan) Sejak Dini*. Yogyakarta: FlashBooks.
- Akbar, B. 2010. *Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi sebagai Bahan Antifertilitas*. Jakarta: Adabia Press.
- Akinloye, A. 2010. Characterization of the Uterus and Mammary Glands of the Female African Giant Rats (*Cricetomys gambianus*, Waterhouse) in Nigeria. *Int. J. Morphol.* Volume 28 (1).
- Akunna, G.G. 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*. Volume 6 (3).
- Albertino, N. 2015. Pengaruh Pemberian Infusa Biji Adas (*Foeniculum vulgare* Mill.) Terhadap Perkembangan Uterus Tikus Putih Produktif Dan Premenopause. *Skripsi*. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor.
- Alchalabi, A. 2016. Histopathological Changes Associated with Oxidative Stress Induced by Electromagnetic Waves in Rats Ovarian and Uterine Tissues. *Asian Pasific Journal of Reproduction*. Volume 5 (4).
- Altuner, D. 2013. The Effect of Mirtazapine on Cisplatin-Induced Oxidative Damage and Infertility in Rat Ovaries. *The Scientific World Journal*. Volume 6 (1).

- Amori, G dan Clout M. 2002. *Rodent on Island: A Conservation Challenge*. In: Singelton GR, L A Hinds, C H Krebs, D M Spratt (Ed). *Rats, Mice and people: Rodent Biology and Management*. Canberra: Australian Centre for International Agriculture Research.
- Anwar, R. 2005. *Morfologi dan Fungsi Ovarium*. Bandung: Fakultas Kedokteran UNPAD.
- Aprilia. 2015. *Penyebab Infertilitas Wanita*. <http://sweetspearls.com/obatherbal/>. Diakses pada tanggal 2 Februari 2018.
- Ariyani, F. 2008. Ekstraksi Minyak Atsiri dan Tanaman Sereh dengan Menggunakan Pelarut Mrthanol, Aseton dan n-Heksana. *WIDYA TEKNIK*. Volume 7 (2).
- Ariyanti, H. 2016. Pengaruh Fitoestrogen terhadap Gejala Menopause. *Majority*. Volume 5 (5).
- Arts, M.J.T.J., Haenen, G.R.M.M., Voss, H.P. dan Bast, A. 2004. Antioxidant Capacity of Reaction Products Limits the Applicability of the Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC) Assay. *Food and Chemical Toxicology*. Volume 42 (45).
- Azzahra, V. 2015. Profil Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Ekstrak Etanol Rimpang Temu Mangga, Rimpang Jeringau, Umbi Bawang Putih dan Ramuannya. *Skripsi*. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Barua, C. C., Sen, S., Das, A. S., & Talukdar, A. 2014. A Comparative Study of the In Vitro Antioxidant Property of Different Extracts of *Acorus calamus* Linn. *J. Nat. Prod. Plant Resour*. Volume 4 (1).
- Basyier, A.U. 2011. *Kedokteran Nabi Antara Realita & Kebohongan*. Surabaya: Shafa Publika.
- Baziad, A. 2003. *Endokrinologi Ginekologi*. Jakarta: Media Aesculapius.
- Burkitt, H.G., B. Young dan J.W. Heath. 1999. *Wheaters Functional Histology A Text and Colour Atlas Third Ed*. Edinburg: Churchill Livingstone.
- Campbell, N. A. 2004. *Biologi. Edisi Kelima Jilid 3*. Jakarta : Erlangga
- Cavalcanto, T.D. 2007. Hormone Regulated Inflammatory of the Immature Rat Uterus in Response TO Leukocyte Infiltration and MMP Activation. *Journal of ProQuest*. Volume 1 (1).
- Chrousos, G.P. 2004. *The Gonadal Hormones and Inhibitors*. New York: McGraw Hill.

- Cooke. 1998. Mechanism of Estrogen Action: Lessons from the Estrogen Receptor- α Knockout Mouse. *Biology of Reproduction*. Volume 59 (Tanpa Nomor).
- Corwin, E. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta: Aditya Media.
- Darwis, S.N., Indo, M., dan Hasiyah, S. 1991. *Tumbuhan Obat Famili Zingiberaceae*. Bogor: Pusat Penelitian Pengembangan Tanaman Industri.
- 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*. USA: A Clinical Graduate Project Submitted to the Faculty of the School of Physician Assistant Studies Pacific University Oregon.
- Depkes RI. 2006. *Profil Kesehatan Indonesia 2005*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dewi, R. 2007. Aktivitas Antioksidan dan Sitotoksitas Metabolit Sekunder Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight) Dan Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia*). *Skripsi*. Bogor: Program studi strata satu Institut Pertanian Bogor.
- Dewoto, H.R. 2007. Pengembangan Obat Tradisional Indonesia Menjadi Fitofarmaka. *Majalah Kedokteran Indonesia*. Volume 57 (7).
- Ditjen POM. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Djuwantono, T. 2008. *Hanya 7 Hari Memahami Infertilitas*. Bandung: PT Refika Aditama.
- Effendi, V. 2014. Distilasi dan Karakterisasi Minyak Atsiri Rimpang Jeringau (*Acorus calamus* L) dengan Kajian Lama Waktu Distilasi dan Rasio Bahan Pelarut. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. Volume 2 (7).
- Erbas, O. 2014. Oxytocin Improves Follicular Reserve in a Cisplatin-Induced Gonadotoxicity Model in Rats. *BioMed Research International*. Volume 1 (Tanpa Nomor).
- Ganong, W.F. 1999. *Buku Ajar Fisiolog Kedokteran*. Jakarta: EGC.
- 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. *ASIAN J. EXP. BIOL. SCI.* VOL. Volume 4 (3).

- Gebreyohannes, G. 2013. Medicinal Values of Garlic: A review. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*. Volume 1 (Tanpa Nomor).
- Gonfloni, S. 2009. Modulating c-Abl Nuclear Activity as a Strategy to Preserve Female Fertility. *Cell Cyle*. Volume 3 (7).
- Gusmaini, Y. M., dan Januwati, M., 2004. *Teknologi Perbanyakkan Benih Sumber Temu Mangga: Perkembangan Teknologi TRO XVI (1)*. <http://minyakatsiriindonesia.wordpress.com/budidaya-temu-mangga/gusmaini>. Diakses pada tanggal 15 Januari 2018.
- Gustafsson, J.A. 1999. Estrogen Receptor- β a New Dimension in Estrogen Mechanism of Action. *Endocrinol*. Volume 163 (3).
- Guyton, A.C. 1995. *Fisiologi Manusia Dan Mekanisme Penyakit*. Penerjemah Petrus Andriyanto. Jakarta : EGC
- Hadibroto, I. 2013. *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta: EGC.
- Hamid, A.A. 2010. Antioxidant: Its Medical and Pharmacological Application. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*. Volume 4 (8).
- Hariana, A. 2008. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya Seri 3*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Harisa, G.E, Abo-Salem, El-Sayed el-SM. 2009. Larginine Augments the Antioxidant Effect of Garlic Against Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Rats. *Pak J Pharm Sci*. Volume 22 (4).
- Harmita. 2008. *Buku Ajar Analisis Hayati Edisi III*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran ECG.
- Heffner, L.J., Schust, D.J., 2006. *At a Glance Sistem Reproduksi, Edisi kedua*. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Hendrikos, R., Marusin, Netti., Tjong, Djong Hon. 2014. Efek Ekstrak Etanol Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val.) Terhadap Sel β Prankreas Mencit Putih Yang Diinduksi Aloksan Secara Histologis. *Jurnal Biologi Uniersitas Andalas*. Volume 3 (1).
- Hillisch, A. O. & Peter, D. 2004. *Dissecting Physiological Roles on Estrogen α and β Potent Selective Ligands from Structure-Based Design*. <http://www.ehpoline.org/realfiles/2004/6848/6848.html>. Diakses pada 27 Oktober 2018.
- Hiroi. 1999. Differential Immunolocalization of Estrogen Receptor α and β in Rat Ovary and Uterus. *J. Mol. Endocrinol*. Volume 22 (Tanpa Nomor).
- Hunter, R.H.F. 1995. *Fisiologi dan Teknologi Reproduksi Hewan Betina Domestik*. Penerjemah. Harya Putra. Bandung : Penerbit ITB

- Ibnu Katsir. H.I.A.F. 1994. *Lubaabut Tafsir Min Ibni Katsir*, Penerjemah M. Abdul Ghoffar dan Abu Ihsan al-Atssari. Jakarta: Pustaka Imam Asy-Syafi'i.
- Ibrahim, J. 1999. Chemical Composition of Rhizome Oils of Four Curcuma Species from Malaysia. *J.Essent.Oil.Res.* Volume 11 (Tanpa Nomor).
- Jauziyah, I.Q. 2000. *Zadul Ma'ad*. Jakarta: Pustaka Azzam.
- Jazairi, A.B.J. 2007. *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar*. Jakarta: Darus Sunnah Press.
- Johnson, M.H., Everitt, B.J. 1999. *Essential Reproduction*. Ed ke-2. London: Blackwell Scientific Publications.
- Junqueira, L.C., 2007. *Persiapan Jaringan untuk Pemeriksaan Mikroskopik. Histology Dasar: Teks dan Atlas*. Edisi 10. Jakarta: EGC.
- Kardinan, A. 2004. *Pestisida Nabati, Ramuan dan Aplikasi*. Jakarta: Penerbit Swadaya.
- Katria, Y. 2006. Ekstraksi dan Identifikasi Komponen Sulfida Pada Bawang Putih. *Tesis*. Malang: Universitas Negeri Malang.
- Ketaren, S. 1986. *Pengantar Teknologi Minyak dan Lemak Pangan*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Khairiah, R. 2012. Pengaruh Genistein terhadap Ekspresi Reseptor Estrogen α & β pada Kultur Sel Endometriosis. *Majalah Obstetri & Ginekologi*. Volume 22 (2).
- Kim, D.G. 2006. Preparation and Characterization of Retinolencapsulated Chitosan Nanoparticle. *Applied Chemistry*. Volume 10 (1).
- Kumar, S. 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: an Overview. *Hindawi Publishing Corporation the Saintific Would Journal*. Volume 1 (Tanpa Nomor).
- Lanshen. 2007. *Designing and Infertility Alternative*. United States: Purdue University Calumet Library.
- Lesson, C.R, Leeson TS, Paparo AA. 1996. *Buku Teks Histologi*. Penerbit EGC. Jakarta
- Lilian, U, Thompson, Beatrice A, Boucher, Zhen Liu, Michelle Cotterchio, and Nancy Kreiger. 2006. Phytoestrogen Content of Foods Consumed in Canada, Including Isoflavones, Lignans, and Coumestan. *Nutrition And Cancer*. Volume 54 (2).
- Mahalli, I.J dan Imam Jalaluddin As-suyuti. 2000. *Tafsir Jalalain Berikut Asbabun Nuzulnya, Jilid I*. Bandung: Sinar Baru.

- Malole, M.B.M. dan Pramono CSU. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*. Bogor: Pusat Antar Universitas Bioteknologi IPB.
- Mardyana, P. 2017. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Etanol Rimpang Jeringau (*Acorus calamus* L), Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val) dan Bawang Putih (*Allium sativum* L) terhadap Histologi Uterus dan Tuba Fallopi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Skripsi*. Malang: Jurusan Biologi Fakultas Saintek UIN Malang.
- Muchtaromah, B. 2017. Phytochemicals, Antioxidant and Antifungal Properties of *Acorus calamus*, *Curcuma mangga*, and *Allium sativum*. *The Veterinary Medicine International Conference 2017, KnE Life Sciences*. Volume 2017 (Tanpa Nomor)
- Muchtaromah, B. 2018. Combination Effect of *Centella asiatica* (L.) urban and *Pluchea indica* (L.) urban on Uterus Weight and Uterus and Oviduct Histological Profiles of *Rattus norvegicus*. *The 9th International Conference on Global Resource Conservation (ICGRC) and AJI from Ritsumeikan University AIP Conf. Proc*. Malang.
- Newall. 1996. *Herbal Medicines, A Guide for Health-care Professionals*. London: The Pharmaceutical Press.
- Noor, M. 2013. Nicotine Supplementation Blocks Oocyte Maturation in *Rattus norvegicus*. *Jurnal Universa Medicine*. Volume 32 (2).
- Nurhuda, S.O., Suhana. 1995. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Pare terhadap Jumlah dan Motilitas Spermatozoa Tikus Jantan Strain LMR. *Jurnal Kedokteran YARSI*. Volume 3 (2).
- Oktay, E. Buyuk, N. Libertella, M. Akar, and Z. Rosenwaks. 2005. Fertility Preservation in Breast Cancer Patients: a Prospective Controlled Comparison of Ovarian Stimulation with Tamoxifen and Letrozole for Embryo Cryopreservation. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 23 (19).
- Onasis, A. 2001. Pemanfaatan Minyak Jeringau (*Acorus calamus* L) untuk Membunuh Kecoak (*Periplaneta americana*). *Skripsi*. Medan: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara.
- Pakasi, S.E. dan Christina, dan L. Salaki. 2013. *Budidaya yang Baik Tanaman Karumenga (Acorus calamus)*. Sam Ratulangi: Fakultas Pertanian Universitas Sam Ratulangi.
- Palomino, W Alberto. 2005. Differential Expression of Endometrial Integrins and Progesterone Receptor During the Window of Implantation in Normo-Ovulatory Women Treated with Clomiphene Citrate. *Infertility and Sterility*. Volume 83 (3).

- Partodihardjo, S. 1988. *Ilmu Reproduksi Hewan*. Jakarta: Mutiara Sumber Widya.
- Pawiroharsono, S. 1998. Benarkah Tempe Sebagai Anti Kanker. *Jurnal Kedokteran dan Framasi MEDIKA*. Volume 1 (12).
- Pawiroharsono, S. 1998. Metabolisme Isoflavon dan Faktor-II Pada Proses Pembuatan Tempe. *Prosiding Simposium Nasional Pengembangan Tempe Dalam Industri Pangan Modern, April 1995*. UGM. Yogyakarta.
- Pilsakova L, Rieeansky I, Jagla F. 2010. The Physiological Action of Isoflavone Phytoestrogens. *Physiological Research*. Volume 59 (5).
- Puspitadewi, S. 2007. Potensi Agensia Anti Fertilitas Biji Tanaman Jarak (*Jatropha curcas*) dalam Mempengaruhi Profil Uterus Mencit (*Mus musculus*) Swiss Webster. *Jurnal Sains & Matematika (JSM)*. Volume 15 (2).
- Rahmandi, S. 2013. Peningkatan Aktivitas Luteolitik setelah Pemberian Ekstrak Vesikel Seminalis Sapi pada Tikus Putih. *Jurnal Kedokteran Hewan*. Volume 7 (1).
- Roser, D. 1991, *Garlic for Health*. Jakarta: Bumi Aksara.
- Roupa, Z., Polikandrioti M., Sotiropoulou P., Faros E., Koulouri A., Wozniak G., dan Gourni M. 2009. Causes of Infertility in Women at Reproductive Age. *Health Science Journal*. Volume 3 (2).
- Rusmiati, 2010. Pengaruh Ekstrak Metanol Kulit Kayu Durian (*Durio zibethius* Murr.) Pada Struktur Mikroanatomi Ovarium Dan Uterus Mencit (*Mus musculus* L) Betina. *Jurnal Sains Dan Terapan Kimia*. Volume 4 (2).
- Safithri, F., Ali, M., Hidajat, A., S, Setyawati. 2005. Efek Isoflavon dari Ekstrak Pueraria lobata terhadap Memori dan Aktivitas Kolinergik di Hippokampus CA1 pada Tikus Hipoestrogen. *Tesis*. Malang: Program Studi Biomedik Pascasarjana Universitas Brawijaya.
- Samuelson, D. A. 2007. *Textbook of Veterinary Histology*. USA: Saunders Elsevier.
- Santoso, H.B. 2008. *Bawang Putih Edisi ke-12*. Yogyakarta: Penerbit Kanisius.
- Sarker, S. 2006. *Natural Products Isolation*. Totowa: Humana Press.
- Sarwat, A. 2017. Merencanakan Kelahiran Anak Sesuai Syari'at Islam. <http://www.salaf.web.id>. Diakses pada Tanggal 12 April 2018.
- Setiawan. 2006. Taksonomi Tanaman Teh (*Camellia sinensis*). Dalam: Mia Rusmila (Editor). *Karya Tulis Ilmiah: Uji Aktivitas Antioksidan Pada Ekstrak Teh (Camellia sinensis)*. Palembang, Indonesia.
- Sheehan, D.M, 2005. The Case for Expanded Phytoestrogen Research. *Proc Soc Exp Biol Med*. Volume 208 (3).

- Shihab, M. Q. 2002. *Tafsir Al-Misbah: Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati
- Siddik, Z.H. 2002. Biochemical and Molecular Mechanisms of Cisplatin Resistance. *Cancer Treat Res*. Volume 112 (Tanpa Nomor).
- Sitasiwi, A. Janika. 2008. *Efek Paparan Tepung Kedelai dan Tepung Tempe sebagai Sumber Fitoestrogen terhadap Jumlah Kelenjar Endometrium Uterus Mencit (Mus musculus L.)*. Semarang : Laboratorium Biologi Struktur dan Fungsi Hewan Jurusan Biologi F. Mipa UNDIP.
- Speroff, L. dan Glass RH, Kase NG. 1994. *Induction of Ovulation*. Baltimore: William & Wilkins.
- Steenis, V, CGGJ. 2008. *Flora*. Jakarta: Pradnya Paramita.
- Sudewo, Bambang. 2006. *Tanaman Obat Populer Penggempur Aneka Penyakit*. Yogyakarta: Agomedia Pustaka.
- Suheimi. 2007. Fisiologi Folikulogenesis dan Ovulasi. *Dalam Makalah pada Symposium Pertemuan Ilmiah*. Jakarta.
- Suyitno, Haryadi, Supriyanto, Budi S, Haryanto D, Adi D.G, Wahyu S. 1989. *Petunjuk Laboratorium Rekayasa Pangan*. Yogyakarta: PAU Pangan dan Gizi UGM.
- Syukur, C. 2003. *Temu Putih: Tanaman Obat Antikanker*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Tarigan, J.B, Zuhra, C. F dan Sihotang, H. 2008. Skrining Fitokimia Tumbuhan yang Digunakan oleh Pedagang Jamu Gendong untuk Merawat Kulit Wajah di Kecamatan Medan Baru. *Jurnal Biologi Sumatera*. Volume 3 (1).
- Tedjo, A.D. Sajuthi. 2005. Aktivitas Kemoprevensi Ekstrak Temu Mangga. *Makara Kesehatan*. Volume 9 (Tanpa Nomor).
- Tobo, F. 2001. *Buku Pegangan Laboratorium Fitokimia I*. Makassar: Laboratorium Jurusan Farmasi UNHAS.
- Tsourounis, C, 2004. Clinical Effects of Fitoestrogens. *Clin Obs Gyn*. Volume 44 (4).
- Weihe, W.H. 1989. *The Laboratory Rat, In the UFAW Hand Book on the Care and Management of laboratory Animals 6th*. England: Bath Pr.
- Wibowo, S. 2007. *Budidaya Bawang Putih, Bawang Merah dan Bawang Bombay*. Jakarta: Penebar Swadaya.

- Winarsi, H. 2005. *Isolavon Bernbagai Sumber, Sifat dan Manfaatnya Pada Penyakit Degeneratif*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Winarsi, Hery. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas: Potensi dan Aplikasinya Dalam Kesehatan*. Yogyakarta: Kanisius
- World Health Organization. 2012. *Topics Infertility*. <http://www.who.int/topics/infertility/en/>. Diakses pada tanggal 2 Februari 2018.
- Wulansari dan Cahirul, 2011. Penapisan Aktivitas Antioksidan dan Beberapa Tumbuhan Obat Indonesia Menggunakan Radikal 2,2-Diphenyl-1 Picrylhydrazyl (DPPH). *Majalah Obat Tradisional*. Volume 16 (1).
- Yatim, W. 1994. *Reproduksi dan Embriologi*. Bandung: Tarsito.
- Yucebilgin, M. 2004. Effect of Chemotherapy on Primordial Follicular Reserve of Rat: An Animal Model of Premature Ovarian Failure and Infertility. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Volume 44 (Tanpa Nomor).
- Yusmalasari, D. 2017. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Etanol Rimpang Jeringau (*Acorus calamus* L), Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val) dan Bawang Putih (*Allium sativum* L) terhadap Kadar Estrogen dan Progesteron Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Skripsi*. Malang: Jurusan Biologi Fakultas Saintek UIN Malang.
- Yuwono, M. 1991. *Mencegah Sakit Dengan Bawang Putih*. Surabaya: Pos Surabaya.
- Zain, D. M. 2012. Formulasi Krim Antibakteri dengan Kombinasi Ekstrak Propolis Lebah Lokal (*Trigona* spp) dan Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle). *Skripsi*. Bandung: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis Perlakuan

1. Larutan Stok Kombinasi Ekstrak Bawang Putih, Temu Mangga dan Jeringau

- Dosis 50 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.

- Dosis 75 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.

- Dosis 100 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

2. Perhitungan Dosis Jamu Subur Kandungan

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

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.

3. Perhitungan Stok Larutan Na CMC 0,5%

Pembuatan stok Na CMC 0,5% untuk 8 hari dengan mengalikan kebutuhan larutan setiap tikus 1 mL dengan total tikus dan total hari pembuatan Jadi, stok untuk 8 hari pencekakan = $1 \times 28 \text{ ekor tikus} \times 8 = 224 \text{ mL}$.

4. Perhitungan Dosis Cisplatin

Cisplatin tersedia dalam bentuk larutan dengan komposisi 50 mg/mL.

$$\text{Dosis injeksi pada tikus BB 150 gr} = \frac{5 \text{ mg/KgBB}}{1000 \text{ gr}} \times 150 \text{ gr} = 0,75 \text{ mL/eko}$$

5. Perhitungan Dosis Kломifen Sitrat

$$\text{Dosis pada tikus BB 150 gr} = \frac{0,9 \text{ mg/KgBB}}{1000 \text{ gr}} \times 150 \text{ gr} = 0,135 \text{ mg}$$

Jadi, diperoleh dosis jamu subur kandungan 0,135 mg untuk satu ekor tikus. Volume yang disondekan sebanyak 1 mL per tikus yang sebelumnya telah dilarutkan dengan Na CMC.

6. Perhitungan Hormon

- Hormon PMSG

$$1 \text{ ml dari stok hormon (350 IU)} + 6 \text{ ml ddH}_2\text{O} = 7 \text{ ml larutan}$$

$$= 350 \text{ IU/ 7 ml}$$

$$= 50 \text{ IU/ 1 ml}$$

$$= 5 \text{ IU/ 0,1 ml} \times 2 = 10 \text{ IU/0,2 ml}$$

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

- Hormon hCG

$$0,9 \text{ ml dari stock hormon (350 IU)} + 6,1 \text{ ml ddH}_2\text{O} = 7 \text{ ml larutan}$$

$$= 350 \text{ IU/ 7 ml}$$

$$= 50 \text{ IU/ 1 ml}$$

$$= 5 \text{ IU/ 0,1 ml} \times 2 = 10 \text{ IU/0,2 ml}$$

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

Lampiran 2. Data Perhitungan Tebal Endometrium, Miometrium, Perimetrium dan Jumlah Kelenjar Endometrium

Data Tebal Endometrium

Kelompok Perlakuan	Ulangan				Jumlah	Rata-rata
	1	2	3	4		
K- (tikus tanpa perlakuan)	518.17	435.15	488.27	519.55	1961.14	490.29
K+ (cisplatin)	429.82	433.37	414.25	408.71	1686.15	421.54
P1 (dosis 50 mg/Kg BB)	371.43	395.17	378.84	297.43	1442.87	360.72
P2 (dosis 75 mg/Kg BB)	384.09	487.42	436.22	442.03	1749.75	437.44
P3 (dosis 100 mg/Kg BB)	456.37	465.33	420.94	371.34	1713.97	428.49
P4 (jamu sebur kandungan)	435.43	551.20	499.87	428.17	1914.66	478.66
P5 (klomifen sitrat)	425.20	489.74	396.27	370.55	1681.76	420.44

Data Tebal Miometrium

Kelompok Perlakuan	Ulangan				Jumlah	Rata-rata
	1	2	3	4		
K- (tikus tanpa perlakuan)	173.48	139.02	146.30	230.00	688.80	172.20
K+ (cisplatin)	149.46	138.51	123.33	120.60	531.90	132.97
P1 (dosis 50 mg/Kg BB)	120.47	127.22	104.03	122.31	474.03	118.51
P2 (dosis 75 mg/Kg BB)	158.88	171.86	158.78	103.94	593.46	148.36
P3 (dosis 100 mg/Kg BB)	151.97	145.60	143.96	140.32	581.85	145.46
P4 (jamu sebur kandungan)	171.47	153.31	161.36	137.61	623.75	155.94
P5 (klomifen sitrat)	101.62	160.70	157.23	143.34	562.89	140.72

Data Tebal Perimetrium

Kelompok Perlakuan	Ulangan				Jumlah	Rata-rata
	1	2	3	4		
K- (tikus tanpa perlakuan)	173.71	118.79	118.03	184.49	595.02	148.76
K+ (cisplatin)	124.20	130.21	157.79	155.34	567.54	141.89
P1 (dosis 50 mg/Kg BB)	111.53	121.56	120.73	126.09	479.91	119.98
P2 (dosis 75 mg/Kg BB)	138.46	175.86	142.15	116.66	573.12	143.28
P3 (dosis 100 mg/Kg BB)	146.61	124.51	179.30	119.32	569.75	142.44
P4 (jamu sebur kandungan)	133.23	127.36	134.45	182.41	577.45	144.36
P5 (klomifen sitrat)	145.37	104.44	132.17	140.12	522.09	130.52

Data Jumlah Kelenjar Endometrium

Kelompok Perlakuan	Ulangan				Jumlah	Rata-rata
	1	2	3	4		
K- (tikus tanpa perlakuan)	27.00	30.00	23.00	31.00	111.00	27.75
K+ (cisplatin)	17.00	17.00	15.00	19.00	68.00	17.00
P1 (dosis 50 mg/Kg BB)	15.00	14.00	16.00	17.00	62.00	15.50
P2 (dosis 75 mg/Kg BB)	21.00	18.00	20.00	20.00	79.00	19.75
P3 (dosis 100 mg/Kg BB)	21.00	17.00	18.00	16.00	72.00	18.00
P4 (jamu sebur kandungan)	22.00	23.00	24.00	21.00	90.00	22.50
P5 (klomifen sitrat)	15.00	17.00	16.00	17.00	65.00	16.25

Lampiran 3. Hasil Uji Statistik SPSS

1. Data SPSS Tebal Endometrium

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Perlakuan	Ulangan	Endometrium
N		28	28	28
Normal Parameters ^a	Mean	4.0000	2.5000	433.9404
	Std. Deviation	2.03670	1.13855	55.52832
Most Extreme Differences	Absolute	.123	.170	.126
	Positive	.123	.170	.126
	Negative	-.123	-.170	-.091
Kolmogorov-Smirnov Z		.649	.898	.669
Asymp. Sig. (2-tailed)		.793	.395	.762

Test of Homogeneity of Variances

Endometrium

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.998	6	21	.452

ANOVA

Endomterium

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	43659.251	6	7276.542	3.860	.009
Within Groups	39592.389	21	1885.352		
Total	83251.640	27			

Uji BNJ 5%

Tukey B

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
P1	4	360.7175	
P5	4	420.4400	420.4400
K+	4	421.5375	421.5375
P3	4	428.4950	428.4950
P2	4	437.4400	437.4400
P4	4		478.6675
K-	4		490.2850

2. Data SPSS Tebal Miometrium

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Perlakuan	Ulangan	Miometrium
N		28	28	28
Normal Parameters ^a	Mean	4.0000	2.5000	144.8809
	Std. Deviation	2.03670	1.13855	26.20775
Most Extreme Differences	Absolute	.123	.170	.122
	Positive	.123	.170	.122
	Negative	-.123	-.170	-.105
Kolmogorov-Smirnov Z		.649	.898	.645
Asymp. Sig. (2-tailed)		.793	.395	.800

a. Test distribution is Normal.

Test of Homogeneity of Variances

Miometrium

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.108	6	21	.095

ANOVA

Miometrium

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6942.459	6	1157.077	2.094	.097
Within Groups	11602.391	21	552.495		
Total	18544.851	27			

3. Data SPSS Tebal Perimetrium

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Perlakuan	Ulangan	Perimetrium
N		28	28	28
Normal Parameters ^a	Mean	4.0000	2.5000	136.6065
	Std. Deviation	2.03670	1.13855	24.98821
Most Extreme Differences	Absolute	.123	.170	.110
	Positive	.123	.170	.109
	Negative	-.123	-.170	-.110
Kolmogorov-Smirnov Z		.649	.898	.581
Asymp. Sig. (2-tailed)		.793	.395	.889

a. Test distribution is Normal.

Test of Homogeneity of Variances

Perimetrium

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.739	6	21	.161

ANOVA

Perimetrium

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4109.673	6	684.945	1.128	.380
Within Groups	12749.408	21	607.115		
Total	16859.081	27			

4. Data SPSS Kelenjar Endometrium

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Perlakuan	Ulangan	Kelenjar
N		28	28	28
Normal Parameters ^a	Mean	4.0000	2.5000	19.5357
	Std. Deviation	2.03670	1.13855	4.41783
Most Extreme Differences	Absolute	.123	.170	.181
	Positive	.123	.170	.181
	Negative	-.123	-.170	-.117
Kolmogorov-Smirnov Z		.649	.898	.959
Asymp. Sig. (2-tailed)		.793	.395	.316

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.865	6	21	.135

ANOVA

Kelenjar

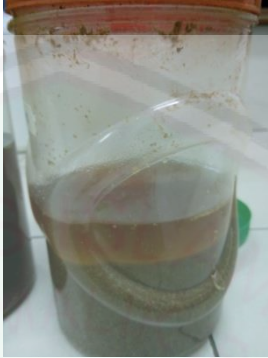
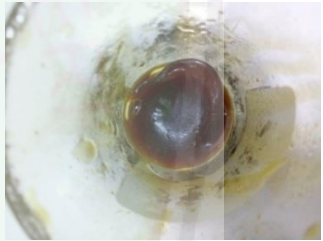
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	448.714	6	74.786	20.070	.000
Within Groups	78.250	21	3.726		
Total	526.964	27			

Uji BNJ 5%

Tukey B

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
P1	4	15.5000		
P5	4	16.2500		
K+	4	17.0000		
P3	4	18.0000		
P2	4	19.7500	19.7500	
P4	4		22.5000	
K-	4			27.7500

Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian

 Serbuk simplisia bawang putih, temu mangga dan jeringau	 Proses maserasi	 Proses penyaringan
 Filtrat hasil penyaringan	 Proses penguapan pelarut	 Hasil sediaan pekat kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau
 Proses injeksi cisplatin	 Proses injeksi hormon PMSG	 Proses injeksi hormon hCG

 Proses pencekakan kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga dan jeringau	 Proses pengambilan apusan vagina	 Proses pembuatan preparat apusan vagina
 Proses dislokasi hewan coba	 Proses pembedahan hewan coba	 Proses penimbangan organ
 Proses koleksi organ uterus	 Proses fiksasi organ dengan formalin 10%	



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

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Alif Qurrotul Af'idah Lailiyah
NIM : 14620050
Program Studi : Biologi
Semester : Ganjil TA. 2018-2019
Pembimbing : Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si
Judul Skripsi : Pengaruh Kombinasi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* L), Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val) dan Jeringau (*Acorus calamus* L) Terhadap Histologi Uterus Tikus (*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



Romardi, 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

BUKTI KONSULTASI INTEGRASI ISLAM DAN SAINS

Nama : Alif Qurrotul Af'idah Lailiyah
NIM : 14620050
Program Studi : Biologi
Semester : Ganjil TA. 2018-2019
Pembimbing : Mujahidin Ahmad, M.Sc
Judul Skripsi : Pengaruh Kombinasi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* L), Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val) dan Jeringau (*Acorus calamus* L) Terhadap Histologi Uterus Tikus (*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

Romadi, M.Si., D.Sc

NIP. 19810201 200901 1 019

Pembimbing Skripsi

Mujahidin Ahmad, M.Sc

NIDT.19860512 20160801 1 060