

**PENGARUH NANOPARTIKEL *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, DAN
Acorus calamus TERHADAP KADAR SUPEROXIDE DISMUTASE DAN
MALONDIALDEHID OVARIUM MENCIT INFERTIL**

SKRIPSI

**Oleh:
NISA AMANDA RACHMADANI
NIM. 18620055**



**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2022**

**PENGARUH NANOPARTIKEL *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, DAN
Acorus calamus TERHADAP KADAR SUPEROXIDE DISMUTASE DAN
MALONDIALDEHID OVARIUM MENCIT INFERTIL**

SKRIPSI

**Oleh:
NISA AMANDA RACHMADANI
NIM. 18620055**

**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)**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

**PENGARUH NANOPARTIKEL *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, DAN
Acorus calamus TERHADAP KADAR SUPEROXIDE DISMUTASE DAN
MALONDIALDEHID OVARIUM MENCIT INFERTIL**

SKRIPSI

Oleh:
NISA AMANDA RACHMADANI
NIM. 18620055

Telah Diperiksa dan Disetujui Untuk Diuji
Tanggal: 6 April 2022

Dosen Pembimbing I



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

Dosen Pembimbing II



Mujaahidin Ahmad, M.Sc
NIP. 19860512 201903 1 002

Mengetahui,
Mengetahui Program Studi Biologi

Erni Endang Sandi Savitri, M.P
NIP. 19741018 200312 2 002

HALAMAN PENGESAHAN

**PENGARUH NANOPARTIKEL *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, DAN
Acorus calamus TERHADAP KADAR SUPEROXIDE DISMUTASE DAN
MALONDIALDEHID OVARIUM MENCIT INFERTIL**

SKRIPSI

Oleh:
NISA AMANDA RACHMADANI
NIM. 18620055

Telah Dipertahankan
Di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah
Satu Persyaratan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal: 24 Mei 2022

Penguji Utama	: Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si NIP. 19671113 199402 2 001	 (.....)
Ketua Penguji	: Tyas Nyonita Punjungsari, M.Sc NIP. 19920507 201903 2 026	 (.....)
Sekretaris Penguji	: Prof. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si NIP. 197109192 000032 0 0001	 (.....)
Anggota Penguji	: Mujahidin Ahmad, M.Sc NIP. 19860512 201903 1 002	 (.....)

Mengesahkan,
Ketua Program Studi Biologi



Dr. Erika Sandi Savitri, M.P
NIP. 19741018 200312 2 002

HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini dipersembahkan untuk semua pihak yang telah mendukung penulis dalam penyusunan skripsi, khususnya:

1. Ayah dan Mama tercinta, Sapto Suprayitno, S.T dan Yuni Rochayati, yang telah merawat, mendidik, serta selalu memberikan fasilitas pendukung studi sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik, serta adik-adik tersayang, Aisyah Auliya' Rachmadani dan Rafa Nailah Rachmadani.
2. Ibu Prof. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si selaku dosen pembimbing skripsi yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, serta berbagi ilmu untuk memberikan bimbingan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
3. Bapak Mujahidin Ahmad, M.Sc selaku dosen pembimbing agama yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing dan berbagi ilmu terkait integrasi sains dan islam dalam penulisan skripsi.
4. Ibu Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si dan Ibu Tyas Nyonita Punjungsari, M.Sc selaku dosen penguji skripsi yang telah bersedia mengevaluasi dan memberikan saran-saran membangun kepada penulis terkait penelitian dan penulisan skripsi.
5. Ibu Fitriyah M.Si dan Ibu Prilya Dewi Fitriasari M.Sc selaku dosen wali yang telah membimbing, mengarahkan, dan memotivasi penulis dari awal hingga akhir studi.
6. Teman-teman seperjuangan Booster Biologi 2018 khususnya tim nanopartikel (Faza, Yazid, Khusnul, Arkhis, Ama, dan Risma) serta sahabat penghuni Griya Kos Elis (Hafidah, Mega, Bidri, Khalily, Dea, dan Vena) yang selalu menghibur dan mendengarkan keluh kesah penulis.

MOTTO

**“Jika Kamu Tidak Sanggup Menahan Lelahnya Belajar, Maka Kamu Harus
Sanggup Menahan Perihnya Kebodohan” -Imam Syafi’i**

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nisa Amanda Rachmadani
NIM : 18620055
Program Studi : Biologi
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Penelitian : Pengaruh Nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga*,
dan *Acorus Calamus* Terhadap Kadar Superoxide
Dismutase dan Malondialdehid Ovarium Mencit Infertil

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

Malang, 6 April 2022

Yang membuat pernyataan,



Nisa Amanda Rachmadani

NIM. 18620055

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 Nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus Calamus* Terhadap Kadar Superoxide Dismutase dan Malondialdehid Ovarium Mencit Infertil

Nisa Amanda Rachmadani, Bayyinatul Muchtaromah, Mujahidin Ahmad

Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi,
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim

ABSTRAK

Infertilitas adalah gangguan reproduksi yang menyebabkan kondisi ketidakmampuan pasangan suami istri untuk memiliki keturunan secara alami. Tumbuhan yang diketahui memiliki potensi untuk mencegah dan mengobati infertilitas yaitu bawang putih (*Allium sativum*), temu mangga (*Curcuma mangga*), dan jeringau (*Acorus calamus*). Tiga kombinasi ekstrak tumbuhan tersebut telah lama dimanfaatkan oleh masyarakat Madura sebagai jamu subur kandungan. Penggunaan jamu herbal masih memiliki kelemahan, salah satunya yaitu harus dikonsumsi dalam dosis yang besar. Oleh karena itu, perlu adanya saintifikasi dan standardisasi jamu herbal menggunakan nanoteknologi. Dalam penelitian ini, digunakan cisplatin sebagai agen penyebab infertilitas. Cisplatin memiliki efek *gonadotoxic* yang dapat menyebabkan disfungsi ovarium. Jenis penelitian adalah eksperimen menggunakan rancangan acak lengkap. Sampel dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi cisplatin 5 ml/KgBB secara intraperitoneal. Sintesis nanopartikel menggunakan metode gelasi ionik dengan polimer kation (kitosan) dan polimer anion (STPP). Bahan uji yang digunakan yakni nanopartikel ekstrak umbi bawang putih, rimpang temu mangga, dan rimpang jeringau dengan perbandingan 36%:36%:28%. Dosis nanopartikel kombinasi tiga ekstrak yang digunakan sebesar 0 mg/KgBB, 25 mg/KgBB, 50 mg/KgBB, dan jamu subur kandungan sebesar 75 mg/KgBB. Uji kadar SOD ovarium mencit infertil menggunakan *Activity Assay Kit* Elabscience® dan uji kadar MDA menggunakan *Colorimetric Assay Kit* Elabscience®. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* terhadap kadar SOD dan MDA ovarium mencit infertil. Dosis yang menunjukkan nilai kadar SOD tertinggi adalah dosis 50 mg/KgBB, sedangkan dosis yang menunjukkan nilai kadar MDA terendah adalah dosis 50 mg/KgBB.

Kata kunci: *Acorus Calamus*, *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, MDA, nanopartikel, SOD.

Effect of Nanoparticle Extract of *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, and *Acorus Calamus* on Superoxide Dismutase and Malondialdehyde Levels in Infertile Mice Ovary

Nisa Amanda Rachmadani, Bayyinatul Muchtaromah, Mujahidin Ahmad

Biology Study Program, Faculty of Science and Technology,
Islamic State University of Maulana Malik Ibrahim Malang

ABSTRACT

Infertility is a reproductive disorder that causes the inability of a married couple to have children naturally. Plants known to have the potential to prevent and treat infertility are garlic (*Allium sativum*), temu mangga (*Curcuma mangga*), and jeringau (*Acorus calamus*). The combinations of these plants extract have long been used by the Madurese as herbal medicine for fertility. The use of herbal medicine still has weaknesses, one of which is that it must be consumed in large doses. Therefore, there is a need for scientific and standardization of herbal medicines using nanotechnology. In this study, cisplatin was used as the causative agent of infertility. Cisplatin has a gonadotoxic effect that can cause ovarian dysfunction. The type of this research is an experimental research using a completely randomized design (RAL). The sample in this study were female mice (*Mus musculus*) which were induced by cisplatin 5 ml/KgBW intraperitoneally. Synthesis of nanoparticles using ionic gelation method with cation polymer (chitosan) and anionic polymer (STPP). The test materials used were garlic bulb extract nanoparticles, mango meeting rhizome, and jeringau rhizome with a ratio of 36%:36%:28%. The dose of nanoparticle combination of the three extracts used was 0 mg/KgBW, 25 mg/KgBW, 50 mg/KgBW, and the content of herbal medicine was 75 mg/KgBW. Test levels of ovarian SOD in infertile mice using the Activity Assay Kit Elabscience® and testing levels of MDA using Colorimetric Assay Kit Elabscience®. The results showed that there was an effect of the administration of nanoparticles of *Allium sativum*, *Curcuma mangga* and *Acorus calamus* on the levels of SOD and MDA in the ovaries of infertile mice. The dose that showed the highest SOD level was 50 mg/KgBW, while the dose that showed the lowest MDA level was 50 mg/KgBW.

Keywords: *Acorus Calamus*, *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, MDA, nanoparticle, SOD.

النانوية على مستويات *Allium sativum* و *Curcuma Mango* و *Acorus Calamus* تأثير جزيئات
في الفئران المصابة بالعمم **Superoxide Dismutase** و **Malondialdehyde**

نبينا أماندا راخمداني , بياينات المخترومه , مجاهد أحمد

مستخلص البحث

العمم هو اضطراب في الإنجاب يتسبب في عدم قدرة الزوجين على إنجاب الأطفال بشكل طبيعي. النباتات المعروفة بقدرتها على لطالما *Allium sativum* و *Curcuma mangga* و *Acorus calamus*. استخدم مجتمع مادوريس التركيبات الثلاث من المستخلصات النباتية كأدوية عشبية للخصوبة. لا يزال استخدام الأدوية العشبية يشوبه ضعف ، أحدها أنه يجب تناولها بجرعات كبيرة. لذلك ، هناك حاجة إلى علمي وتوحيد الأدوية العشبية باستخدام تقنية النانو. في هذه الدراسة ، تم استخدام سيسبلاتين كعامل مسبب للعمم. سيسبلاتين له تأثير سام للغدد التناسلية يمكن أن يسبب *Mus musculus*) ضعف المبيض. هذا النوع من البحث عبارة عن تجربة تستخدم تصميمًا عشوائيًا تمامًا. العينة في هذه الدراسة كانت اناث داخل الصفاق. تخليق الجسيمات النانوية باستخدام 5 mg/KgBW الفئران التي تم تحفيزها بواسطة سيسبلاتين (*Mus musculus*) كانت مواد الاختبار المستخدمة هي الجسيمات (STPP) طريقة الهلام الأيوني مع بوليمر الكاتيون (الشيتوزان) والبوليمر الأنيوني . كانت جرعة مزيج 36%:36%:28% النانوية لمستخلص بصله الثوم ، وجذمور التقاء المانجو ، وجذر الجرينجاو بنسبة ، وكان 0 mg/KgBW, 25 mg/KgBW, 50 mg/KgBW الجسيمات النانوية من المستخلصات الثلاثة المستخدمة *Activity* المبيض في الفئران المصابة بالعمم باستخدام SOD . اختبار مستويات 75 mg/KgBW محتوى الأدوية العشبية *Colorimetric Assay Kit Elabscience* باستخدام MDA واختبار مستويات *Assay Kit Elabscience*®. *Allium sativum* و *Curcuma Mangga* أظهرت النتائج وجود تأثير لإعطاء الجسيمات النانوية من لمبايض الفئران المصابة بالعمم. كانت الجرعة التي MDA و SOD على مستويات *Acorus calamus* و *Curcuma Mangga* من وزن الجسم ، بينما كانت الجرعة التي أظهرت أقل مستوى من 50 mg/KgBW هي SOD أظهرت أعلى مستوى من MDA هي 50 mg/KgBW.

الكلمات الدلالية: *Acorus Calamus* ، *Allium sativum* ، *Curcuma Mangga* ، MDA ، nanoparticle ، SOD.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Bismillahirrohmanirrohiim, segala puji bagi Allah Tuhan semesta alam karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini yang berjudul “Pengaruh Nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* Terhadap Kadar Superoxide Dismutase dan Malondialdehid Ovarium Mencit Infertil”. Tidak lupa shalawat dan salam disampaikan kepada junjungan Nabi besar Muhammad SAW. yang telah mengantarkan umat muslim dari zaman jahiliyah menuju zaman kemenangan yakni agama Islam hingga akhir zaman. Aamiin.

Berkat bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak maka penulis mengucapkan terima kasih yang tak terkira khususnya kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A 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. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P selaku Ketua Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si dan Mujahidin Ahmad, M.Sc selaku pembimbing I dan II skripsi.
5. Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si dan Tyas Nyonita Punjungsari, M.Sc selaku penguji utama dan ketua penguji skripsi.
6. Seluruh dosen dan laboran di Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Semoga amal baik yang telah diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Allah SWT. Skripsi ini sudah ditulis secara cermat dan sebaik-baiknya, namun apabila ada kekurangan, saran dan kritik yang membangun sangat penulis harapkan.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 24 Mei 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
MOTTO	v
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iv
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
مستخلص البحث.....	x
KATA PENGANTAR.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	9
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.4 Hipotesis	9
1.5 Manfaat Penelitian	10
1.6 Batasan Masalah	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	12
2.1 Fenomena Flora Dalam al-Qur'an.....	12
2.2. Bawang Putih (<i>Allium sativum</i>).....	13
2.2.1 Tinjauan Umum Bawang Putih.....	13
2.2.2 Kandungan Fitokimia dan Khasiat Bawang Putih	15
2.3 Temu Mangga (<i>Curcuma mangga</i>)	18
2.3.1 Tinjauan Umum Temu Mangga.....	18
2.3.2 Kandungan Fitokimia dan Khasiat Temu Mangga	19
2.4 Jeringau (<i>Acorus calamus</i>)	21
2.4.1 Tinjauan Umum Jeringau	21
2.4.2 Kandungan Fitokimia dan Khasiat Jeringau	23
2.5 Nanopartikel	24
2.5.1 Sistem Penghantaran Obat Tertarget.....	26
2.5.2 Jenis-jenis Sistem Penghantaran Obat Tertarget.....	27
2.6 Kitosan.....	27
2.7 Sintesis Nanopartikel Metode Gelasi Ionik.....	29
2.8 Karakteristik Nanopartikel Kombinasi <i>Allium sativum</i> , <i>Curcuma mangga</i> dan <i>Acorus calamus</i>	30
2.9 Antioksidan	32
2.9 Malondialdehid.....	35
2.10 Mencit (<i>Mus musculus</i>)	36
2.10.1 Tinjauan Umum Mencit	36

2.10.2 Ovarium Mencit	40
BAB III METODE PENELITIAN	42
3.1 Rancangan Penelitian	42
3.2 Waktu dan Tempat	42
3.3 Alat dan Bahan	43
3.4 Prosedur Penelitian	43
3.4.1 Preparasi Hewan Coba	43
3.4.2 Pembagian Kelompok Sampel	44
3.4.3 Pembuatan Ekstraksi dengan Metode Maserasi	44
3.4.4 Pembuatan Nanopartikel Kombinasi Ekstrak Umbi <i>Allium sativum</i> , rimpang <i>Curcuma mangga</i> , dan rimpang <i>Acorus calamus</i>	45
3.4.5 Penentuan Dosis Cisplatin	46
3.4.6 Pemberian Perlakuan dan Pengambilan Sampel	46
3.4.7 Pengujian Antioksidan	47
3.5 Analisis Data	49
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	50
4.1 Pengaruh Pemberian Nanopartikel <i>Allium sativum</i> , <i>Curcuma mangga</i> dan <i>Acorus calamus</i> Terhadap Kadar Superoxide Dismutase (SOD) Ovarium Mencit Infertil	50
4.2 Pengaruh Pemberian Nanopartikel <i>Allium sativum</i> , <i>Curcuma mangga</i> dan <i>Acorus calamus</i> Terhadap Kadar Malondialdehid Ovarium Mencit Infertil	58
4.3 Kajian Al-Qur'an dan Hadits Terkait Hasil Penelitian	65
BAB V PENUTUP	70
5.1 Kesimpulan	70
5.2 Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN	77

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Ringkasan uji ANOVA pengaruh pemberian nanopartikel <i>Allium sativum</i> , <i>Curcuma mangga</i> dan <i>Acorus calamus</i> terhadap kadar SOD ovarium mencit infertil	52
4.2 Ringkasan uji ANOVA pengaruh pemberian nanopartikel <i>Allium sativum</i> , <i>Curcuma mangga</i> dan <i>Acorus calamus</i> terhadap kadar MDA ovarium mencit infertil	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Tumbuhan bawang putih (<i>Allium sativum</i>)	15
2.2 Rimpang temu mangga (<i>Curcuma mangga</i>)	19
2.3 Tumbuhan jeringau (<i>Acorus calamus</i>)	22
2.4 Interaksi ionic <i>cross linking</i> kitosan dengan tripolifosfat	28
2.5 Hasil analisis PSA nanopartikel kombinasi tersalut kitosan dengan lama waktu sonikasi 90 menit	31
2.6 Hasil analisis SEM nanopartikel kombinasi tersalut kitosan dengan lama waktu sonikasi 90 menit	31
2.7 Donor electron antioksidan kepada radikal bebas	32
2.8 Mencit (<i>Mus musculus</i>) Balb-C	38
2.9 Anatomi sistem reproduksi mencit betina	41
4.1 Nilai rata-rata kadar SOD ovarium mencit infertil setelah perlakuan nanopartikel ekstrak kombinasi <i>Allium sativum</i> , <i>Curcuma mangga</i> dan <i>Acorus calamus</i>	52
4.2 Nilai rata-rata kadar MDA ovarium mencit infertil setelah perlakuan nanopartikel ekstrak kombinasi <i>Allium sativum</i> , <i>Curcuma mangga</i> dan <i>Acorus calamus</i>	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan statistik hasil penelitian SOD dengan SPSS	77
2. Perhitungan statistik hasil penelitian MDA dengan SPSS	79
3. Perhitungan dan penentuan dosis	81
4. Dokumentasi kegiatan penelitian	83
5. Jurnal bimbingan skripsi	85
6. Bukti cek plagiasi naskah skripsi	87

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infertilitas menurut WHO (*World Health Organization*) adalah suatu kondisi ketidakmampuan pasangan suami istri untuk memiliki keturunan secara alami walaupun telah melakukan hubungan seksual secara rutin dalam kurun waktu satu tahun tanpa alat kontrasepsi (Indarwati *et al.*, 2017). Infertilitas dapat disebabkan oleh pihak pria maupun wanita. Penelitian Oktarina (2014) menyebutkan bahwa kondisi infertilitas terbesar berasal dari faktor wanita, yaitu sebesar 65%, faktor pria sebesar 20%, dan faktor lain yang belum diketahui sebesar 15%. WHO memperkirakan secara global terdapat 8-10% kasus infertil pada pasangan atau sekitar 50-80 juta pasangan (1 dari 7) mengalami infertil (Triwani, 2013). Di Indonesia, pada tahun 2013 kasus infertilitas tercatat sebesar 15-25% dari seluruh pasangan yang ada (Riskesdas, 2013 dalam Triwani, 2013).

Kasus infertilitas dianggap sebagai permasalahan publik yang memiliki dampak luas. Infertilitas tidak hanya mempengaruhi kesejahteraan rumah tangga saja tetapi juga memiliki dampak psikososial infertil (Triwani, 2013). Oleh sebab itu, pengobatan infertilitas menjadi hal penting yang menjadi dasar dilakukannya penelitian ini. Sebagai seorang Muslim, perlu adanya pencarian solusi penyembuhan sebagai bentuk ikhtiar. Salah satu upaya untuk mencapai kesembuhan adalah melalui pengobatan. Pernyataan tersebut mengukuhkan kembali apa yang disebut dengan *Syifa'* (Muflih, 2013) sebagaimana telah diriwalkan oleh Abu Hurairah dalam hadits, Rasulullah ﷺ bersabda:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: “Tidaklah Allah menurunkan suatu penyakit, kecuali Ia telah menurunkan obatnya” (HR. Bukhari No. 5246; HR. Ibnu Majah No. 3430).

Hadits tersebut merupakan jaminan dari Allah kepada manusia bahwa segala sesuatu penyakit pasti ada obatnya apabila mau memikirkannya. Maka dari itu, riset terkait pengobatan infertilitas merupakan hal yang penting bagi manusia, sebagai makhluk yang telah dianugerahi akal dan pikiran sempurna. Pengobatan infertilitas yang paling umum digunakan yaitu fertilisasi *in vitro* (FIV) dan beberapa jenis terapi, seperti obat-obatan sintetik dan teknologi reproduksi berbantu. Namun, tingkat efikasi dari pengobatan tersebut tidak sepenuhnya menjamin dan memerlukan biaya yang mahal, sehingga sebagian besar masyarakat cenderung memilih pengobatan alternatif dengan harga terjangkau (Djuwantono, 2012). Salah satu pengobatan alternatif adalah obat tradisional atau obat herbal yang biasa disebut dengan jamu. Dalam kasus ini, terdapat jamu yang terkenal di kalangan masyarakat dan telah lama dimanfaatkan untuk perawatan serta pengobatan organ reproduksi wanita yaitu jamu subur kandungan asal Madura.

Satu diantara jamu subur kandungan asal Madura yang banyak dikenal masyarakat adalah Jokotole. Jamu tersebut diproduksi oleh perusahaan jamu asli Madura, Ribkah Maryam. Manfaat yang ditawarkan dari penggunaan jamu ini antara lain menyuburkan rahim, membantu menguatkan otot rahim, mencegah keguguran, membantu terjadinya fertilisasi, membantu menyehatkan badan, membantu keseimbangan hormonal, dan memperkuat perlekatan janin (Arista, 2012).

Bahan dasar jamu subur kandungan Jokotole terdiri dari beberapa tumbuhan berupa umbi bawang putih (*Allium sativum*), rimpang temu mangga (*Curcuma mangga*), dan rimpang jeringau (*Acorus calamus*). Berdasarkan uji fitokimia kombinasi tiga tumbuhan tersebut, diketahui bahwa terdapat kandungan alkaloid, flavonoid, dan triterpenoid. Kombinasi 3 tumbuhan ini memiliki aktivitas antioksidan yang dapat digunakan sebagai antijamur, antibakteri (Muchtaromah *et al.*, 2017), dapat meningkatkan profil folikel ovarium, dan dapat dimanfaatkan sebagai imunomodulator (Muchtaromah *et al.*, 2020).

Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat atau pemelihara kesehatan sesungguhnya telah disampaikan dalam al-Qur'an secara tersirat sebagai bukti kekuasaan Allah ﷻ dan perumpamaan untuk menyampaikan suatu hikmah.

Sebagaimana dalam QS: Asy-Syu'ara [26]: 7.

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ۝

Artinya: “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (QS: Asy-Syu'ara [26]: 7).

Makna dari QS: Asy-Syu'ara [26]: 7 memiliki penafsiran yang berbeda-beda dari beberapa mufassir. Menurut tafsir Al-Mishbah, ayat ini memiliki makna akan orang-orang yang kufur dan berdusta, mereka tidak bersedia untuk merenungi dan mengamati ciptaan Allah ﷻ di bumi. Padahal apabila mereka bersedia untuk merenungi dan mengamati hal itu, niscaya Allah ﷻ akan memberikan mereka petunjuk. Petunjuk tersebut adalah tumbuh-tumbuhan. Allah-lah yang telah mengeluarkan dari bumi ini beraneka ragam tumbuh-tumbuhan yang mendatangkan manfaat bagi mereka (Shihab, 2002).

Tafsir al-Qurthubi dalam kitab *al-jami' li ahkam al-quran* (2008) menyebutkan lafadz كَرِيمٍ dalam ayat tersebut berasal dari kata *al karam* yang dalam bahasa arab sama dengan *al fadhl*, memiliki arti keutamaan. Ayat tersebut secara tersirat memiliki makna seperti *nakhlah kariimah* artinya kurma yang unggul dan banyak buahnya, *rajulun kariimun* artinya mulia dan unggul, serta *nabatat al ardh* artinya menumbuhkan. Allah telah menciptakan serta menumbuhkan segala sesuatu di bumi dengan tujuan yang mulia dan memiliki kebaikan, dengan kata lain tidak ada sesuatu yang diciptakan dengan sia-sia. Salah satunya manfaat tumbuhan sebagai daya penawar atau obat. Maka dari itu, dalam penelitian ini digunakan manfaat dari bawang putih, temu mangga, dan jeringau sebagai obat herbal subur kandungan dengan harapan dapat mencegah maupun mengobati infertilitas.

Menurut WHO, negara-negara di Afrika, Asia dan Amerika Latin menggunakan obat tradisional sebagai pelengkap pengobatan primer yang mereka terima. Bahkan di Afrika, sebanyak 80% dari populasi menggunakan obat tradisional untuk pengobatan primer (WHO, 2003). Obat tradisional atau jamu ini dipilih karena harga yang relatif murah dan dinilai memiliki efek samping relatif kecil dibandingkan obat sintetik. Namun disisi lain jamu juga diketahui memiliki beberapa kelemahan yang menjadi kendala dalam pengembangan obat. Antara lain bahan baku yang belum terstandar dan efek farmakologis yang masih lemah serta belum banyak dilakukan uji klinik. Dosis penggunaan jamu juga belum diketahui dengan pasti sehingga jika dikonsumsi terus menerus, dalam jumlah yang besar, jamu dapat menimbulkan efek toksik terhadap fungsi organ tubuh (Katno, 2008).

Saintifikasi dan standardisasi obat herbal kini sangat diperlukan guna mendapatkan khasiat yang maksimal dengan pemberian dosis yang tepat. Satu

diantara berbagai cara saintifikasi dan standardisasi obat herbal yakni dengan melakukan rekayasa nanoteknologi pada sediaan jamu. Rekayasa nanoteknologi memiliki tujuan mengubah ukuran partikel menjadi ukuran kecil 10-100 nm. Rekayasa ini dapat memudahkan distribusi obat mencapai target setelah pemberian. Keuntungan lain dari nanopartikel yaitu dapat meningkatkan kemanjuran terapi obat dengan mengurangi efek samping. Metode ini dapat digunakan untuk berbagai rute pemberian termasuk oral, nasal, parenteral, intraocular, dan lainnya (Velavan *et al.*, 2015).

Pada proses pembuatan nanopartikel, kitosan ditambahkan sebagai *nanocarrier*. Penggunaan kitosan sangat menjanjikan karena dapat meningkatkan bioavailabilitas biomolekul melalui kemampuannya dalam difusi dan penetrasi yang sangat baik ke dalam lapisan mukosa. Selain itu, kitosan memiliki sifat menarik karena biokompatibel sebagai polimer alami karena tidak menyebabkan reaksi alergi dan efek samping (Imtihani, 2020). Metode gelasi ionik adalah teknik utama pembuatan nanopartikel untuk interaksi ionik menggunakan kitosan sebagai senyawa polikation dan senyawa polianion tripolifosfat (Tiyaboonchai, 2003). Alasan pemilihan metode ini yaitu karena pasangan ion yang digunakan sesuai untuk protein dengan menghindari pengadukan berlebihan, panas tinggi, dan pelarut organik (Vauthier *et al.*, 2007).

Penelitian ini menggunakan induksi cisplatin sebagai agen penyebab infertilitas pada mencit. Cisplatin diketahui memiliki efek samping *gonadotoxic* yang menyebabkan terjadinya infertilitas pada wanita (Pabla, 2008). Efek samping tersebut dapat menghentikan regenerasi folikel primordial yang memicu disfungsi ovarium, mempengaruhi perubahan siklus menstruasi (Amenorrhea) yang

kemudian dapat menghambat siklus estrus, serta menurunkan produksi hormon Anti-mullerian (Akuna, 2017). Toksisitas cisplatin pada ovarium hewan tikus dan mencit menunjukkan hilangnya cadangan ovarium dan peningkatan atresia folikular yang kemudian mengarah pada *Premature Ovarian Insufficiency* (POI). (Yuksel, 2015).

Penelitian Altuner *et al.* (2013) melaporkan bahwa toksisitas yang disebabkan oleh induksi cisplatin dalam jaringan ovarium memicu peningkatan peroksidasi lipid dan meningkatkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan penurunan kapasitas antioksidan endogen. Salah satunya penurunan aktivitas antioksidan enzim superoksida dismutase (SOD) (Bansod, 2017). Reaksi tersebut menempatkan tubuh dalam kondisi stress oksidatif karena ketidak seimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan endogen sehingga terjadi *reperfusion injury* (Rohmawati *et al.*, 2018). Penelitian lain membuktikan bahwa induksi cisplatin sebagai agen gonadotoksik menurunkan jumlah kelenjar endometrium secara signifikan yang dapat memicu ketidak suburban pada tikus betina. Cisplatin juga meningkatkan kadar MDA dengan menurunkan kadar antioksidan dan menginduksi aktivitas glukosa-6-fosfat dehydrogenase (Muchtaromah *et al.*, 2020).

Senyawa yang digunakan sebagai petunjuk aktivitas radikal bebas di dalam sel sehingga terjadi stres oksidatif disebut MDA (*Malondialdehyde*). MDA dapat menyebabkan penurunan jumlah semua jenis folikel ovarium sehingga menyebabkan terjadinya infertilitas. Sitotoksitas dan kematian sel yang diakibatkan oleh ROS dapat diminimalisasi oleh antioksidan dan mekanisme perbaikan di dalam sel (Rohmawati *et al.*, 2018). Penambahan antioksidan eksogen sangat diperlukan dalam kasus ini untuk menghambat dan menetralkan reaksi oksidasi

radikal bebas. Senyawa-senyawa antioksidan dalam *A. sativum*, *C. mangga*, dan *A. calamus* seperti allisin, kurkumin, asaron, dan vitamin C memiliki mekanisme hambatan melalui reaksi-reaksi inisiasi atau propagasi oksidasi lemak atau molekul lainnya dalam tubuh dengan menyerap dan mendekomposisi peroksida (Zheng, 2009).

Komposisi kombinasi ekstrak *A. sativum*, *C. mangga*, dan *A. calamus* yang digunakan dalam penelitian mengacu pada penelitian Muchtaromah *et al.* (2017). Hasil uji fitokimia pada 3 kombinasi ekstrak *A. sativum*, *C. mangga*, dan *A. calamus* diketahui yang memiliki nilai IC50 tertinggi dibanding kontrol vitamin C yaitu kombinasi komposisi 36%:36%:28%. Nilai IC50 tersebut sebesar 61,75 yang secara langsung menunjukkan bahwa kandungan senyawa alkaloid, flavonoid, dan triterpenoid mampu menghambat aktivitas radikal bebas atau memiliki tingkat antioksidan aktif. Sedangkan pada kombinasi komposisi 30%: 40%:30% dan kombinasi 40%: 35%:25% memiliki nilai IC50 berturut-turut 42,76 dan 47,94 dengan tingkat antioksidan sangat kuat (Muchtaromah *et al.*, 2017). Berdasarkan hal tersebut, maka dalam penelitian ini digunakan kombinasi komposisi yang sama dengan penelitian terdahulu yaitu 36%:36%:28% untuk sintesis nanopartikel ekstrak.

Pemberian ekstrak *A. sativum*, *C. mangga*, dan *A. calamus* kepada tikus betina juga diketahui memiliki aktivitas yang dapat mempengaruhi profil uterus dan hormonal. Pada seluruh perlakuan berdasarkan kombinasi ekstrak didapatkan hasil bahwa kadar estrogen dan progesterone meningkat secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kontrol negatif. Pemberian ekstrak *A. sativum*, *C. mangga*,

dan *A. calamus* terhadap uterus tikus dapat meningkatkan ketebalan endometrium (Muchtarmah *et al*, 2020).

Penelitian Muchtaromah *et al.* (2020) telah menjelaskan bahwa pemberian ekstrak polih herbal *A. sativum*, *C. mangga*, dan *A. calamus* sebagai obat fertilitas memiliki efek terhadap aktivitas ovarium tikus yang diinduksi cisplatin. Hasil yang didapatkan dalam penelitian tersebut pada dosis 75mg/kgBB menghasilkan antioksidan ovarium tertinggi. Aktivitas SOD ovarium pada tikus yang diberi perlakuan pemberian ekstrak polih herbal meningkat secara signifikan dibandingkan tikus kelompok kontrol, sedangkan peroksidase lipid MDA menunjukkan hasil yang berlawanan. MDA yang bersifat toksik menyebabkan terputusnya rantai karbon asam lemak pada proses peroksidasi lipid. Selanjutnya, pemberian ekstrak polih herbal dosis 75mg/KgBB pada tikus betina yang diinduksi cisplatin berpotensi meningkatkan berat uterus, ketebalan endometrium dan jumlah kelenjar endometrium (Muchtarmah *et al.*, 2020).

Berlandaskan latar belakang yang telah diuraikan, penelitian terkait pengembangan jamu subur kandungan berbasis nanoteknologi diharapkan dapat menjadi alternatif pengobatan pada gangguan reproduksi yang lebih aman, murah, dan lebih efektif. Upaya saintifikasi dan standarisasi jamu herbal ini bertujuan untuk memperoleh bukti ilmiah terkait khasiat dan dosis yang lebih rendah serta tepat. Merujuk pada urgensi tersebut maka, penting dilakukan penelitian potensi nanopartikel kombinasi ekstrak *A. sativum*, *C. mangga* dan *A. calamus* terhadap peningkatan kadar SOD dan penurunan kadar MDA ovarium.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah pemberian nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* berpengaruh terhadap kadar superoxide dismutase (SOD) ovarium mencit infertil?
2. Apakah pemberian nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* berpengaruh terhadap kadar malondialdehid (MDA) ovarium mencit infertil?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan dalam penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* terhadap kadar superoxide dismutase (SOD) ovarium mencit infertil.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* terhadap kadar malondialdehid (MDA) ovarium mencit infertil.

1.4 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* terhadap kadar SOD dan MDA ovarium mencit infertil.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang didapatkan setelah penelitian ini adalah:

1. Secara teoritis, hasil penelitian dapat digunakan sebagai bahan acuan maupun referensi bagi peneliti selanjutnya terkait nanopartikel kombinasi *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus*.
2. Memberikan informasi terkait peran antioksidan nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* pada aktivitas ovarium mencit infertil.
3. Memberikan informasi bagi masyarakat bahwa *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* dapat dimanfaatkan dengan baik sebagai bahan alam yang dapat mencegah dan mengobati infertilitas melalui teknologi nanopartikel.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Simplisia umbi bawang putih (*Allium sativum*), rimpang temu mangga (*Curcuma mangga*), dan rimpang jeringau (*Acorus calamus*) diperoleh dari UPT. Materia Medica Batu.
2. Pembuatan nanopartikel menggunakan metode gelasi ionik dengan polikation kitosan dan polianion STTP (*Sodium Tripolifosfat*).
3. Hewan coba yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) betina strain Balb-C usia 2-3 bulan dengan berat badan 21-25 gram yang diinduksi cisplatin 5 ml/KgBB secara intraperitoneal.

4. Dosis nanopartikel kombinasi tiga ekstrak yang digunakan sebesar 0 mg/KgBB, 25 mg/KgBB, 50 mg/KgBB, dan jamu subur kandungan Jokotole sebesar 75 mg/KgBB.
5. Parameter penelitian yang digunakan adalah kadar SOD dan MDA dari ovarium mencit betina setelah pemberian perlakuan selama 15 hari.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fenomena Flora Dalam al-Qur'an

Fenomena tumbuhan (flora) merupakan salah satu bidang kajian biologi yang terkandung dalam ayat-ayat al-Qur'an secara eksploratif. Al-Qur'an memandang tumbuhan sebagai ciptaan yang bernilai tinggi (Rossidi, 2014). Tumbuhan dan bagiannya banyak disebutkan di dalamnya, baik dalam gambaran fisiknya maupun sebagai tamsil atau perumpamaan. Tumbuhan sering kali disebut sebagai anugerah khusus bagi manusia. Bahkan Allah ﷻ menggambarkan surga sebagai tempat tinggal yang indah karena terdapat buah-buah sebagai kebun abadi, *beautiful mansions in garden of eternity* (Kemenag RI, 2011), sebagaimana dinyatakan dalam QS: Ar-Ra'd [13]: 35.

مَثَلُ الْجَنَّةِ الَّتِي وَعَدَ الْمُتَّقُونَ تَجْرِي مِنْ تَحْتِهَا الْأَنْهَارُ أَكْثَرُ دَائِمًا وَظِلُّهَا تِلْكَ عُقْبَى الَّذِينَ اتَّقَوْا
وَعُقْبَى الْكَافِرِينَ النَّارُ ۝

Artinya: “Perumpamaan surga yang dijanjikan kepada orang yang bertakwa (ialah seperti taman), mengalir di bawahnya sungai-sungai; senantiasa berbuah dan teduh. Itulah tempat kesudahan bagi orang yang bertakwa; sedang tempat kesudahan bagi orang yang ingkar kepada Tuhan ialah neraka” (QS: Ar-Ra'd [13]: 35).

Allah ﷻ juga menegaskan dalam al-Qur'an tentang penciptaan tumbuhan diproses melalui munculnya air dari dalam bumi, sebagaimana dalam QS: An-Nazi'at [79]: 30-31.

وَالْأَرْضَ بَعْدَ ذَلِكَ دَحَاهَا ۚ أَخْرَجَ مِنْهَا مَاءَهَا وَمَرْعَاهَا ۝

Artinya: “Dan setelah itu bumi Dia hamparkan. Darinya Dia pancarkan mata air, dan (ditumbuhkan) tumbuh-tumbuhannya” (QS: An-Nazi'at [79]: 30-31).

Berdasarkan Tafsir Ilmi oleh Kemenag RI (2011) ayat tersebut memberitahu alasan tumbuhan dan air dibahas secara bersamaan karena satu dengan lainnya tidak dapat dipisahkan. Tumbuhan hanya ditemukan di bumi yang mempunyai cadangan air dan tumbuhan itulah yang menjadi materi dasar bagi terjadinya kehidupan di bumi. Secara tidak langsung ayat tersebut ikut menjelaskan awal mula tumbuhan menjadi sumber makanan bagi manusia dan hewan sebagaimana dalam QS: As-Sajdah [32]: 27. Melalui tumbuhan tubuh manusia dan hewan mendapat semua elemen yang dibutuhkan untuk keperluan metabolisme secara biologis. Dalam ayat tersebut juga secara tidak langsung menjelaskan bahwa tumbuhan diciptakan guna menjaga keberlangsungan hidup di muka bumi.

أَوَلَمْ يَرَوْا أَنَّا نَسُوقُ الْمَاءَ إِلَى الْأَرْضِ الْجُرُزِ فَنُخْرِجُ بِهِ زَرْعًا تَأْكُلُ مِنْهُ أَنْعَامُهُمْ وَأَنْفُسُهُمْ أَفَلَا يُبْصِرُونَ^٧

Artinya: “Dan tidakkah mereka memperhatikan, bahwa Kami mengarahkan (awan yang mengandung) air ke bumi yang tandus, lalu Kami tumbuhkan (dengan air hujan itu) tanam-tanaman sehingga hewan-hewan ternak mereka dan mereka sendiri dapat makan darinya. Maka mengapa mereka tidak memperhatikan?” (QS: As-Sajdah [32]: 27).

2.2. Bawang Putih (*Allium sativum*)

2.2.1 Tinjauan Umum Bawang Putih

Bawang putih (*Allium sativum*) memiliki nama yang berbeda di setiap daerah seperti dason putih (Minangkabau), kasuna (Bali), bawang bodas (Sunda), bawang (Jawa Tengah), bhabang poote (Madura), bawa badudo (Ternate), lasuna mawura (Minahasa), dan bawa fiufer (Irian Jaya). Bawang putih umumnya tumbuh di dataran tinggi. Bawang putih merupakan tumbuhan yang dapat tumbuh sepanjang tahun. Bawang putih banyak dibudidayakan di daerah beriklim sedang

dan tropis. Tumbuhan ini dapat diperbanyak menggunakan anak bawang (siung) yang diperoleh dari umbi siap panen ketika bagian atas berubah warna menjadi kekuningan atau kecoklatan (Ourouadi *et al.*, 2016).

Taksonomi tumbuhan bawang putih menurut *Integrated Taxonomic Information System* (ITIS) adalah sebagai berikut :

<i>Kingdom</i>	Plantae
<i>Division</i>	Tracheophyta
<i>Class</i>	Magnoliopsida
<i>Order</i>	Asparagales
<i>Family</i>	Amarylidaceae
<i>Genus</i>	Allium
<i>Species</i>	<i>Allium sativum</i> var. <i>sativum</i> L.

Suhu yang cocok untuk budidaya bawang putih berkisar antara 20–25⁰C dengan curah hujan sekitar 1.200–2.400 mm pertahun, sedangkan suhu untuk dataran rendah berkisar antara 27– 30⁰C (Santoso, 2000). Kelembapan yang disukai bawang putih adalah sekitar 60–70%. Keasaman tanah yang baik untuk bawang putih adalah pH 6,0–6,8 (Wibowo, 2007). Tekstur tanah yang baik untuk pertumbuhan bawang putih adalah tanah berpasir atau berdebu dengan pH netral dan tidak boleh tergenang air (Santoso, 2000). Habitus tumbuhan ini memiliki tinggi 30-75 cm yang tumbuh secara berumpun dan berdiri tegak. Helaian daun pada bawang putih merupakan bagian terpanjang yang memiliki ukuran 30-60 cm dengan lebar 1-2 cm, berbentuk pita. Pelepah daunnya panjang dan merupakan satu kesatuan yang membentuk batang semu (Santoso, 2000).



Gambar 2.1. Tumbuhan Bawang Putih (*Allium sativum*)
(Ourouadi *et al.*, 2016)

Batang bawang putih merupakan jenis batang semu yang hanya tampak pelepah-pelepah daunnya dari permukaan tanah, sedangkan batang yang sebenarnya ada di dalam tanah. Dari pangkal batang muncul akar berbentuk serabut kecil yang tumbuh mendatar. Akar ini bersifat rudimenter, berfungsi sebagai alat penghisap makanan, bukan pencari air dalam tanah (Wibowo, 2007). Bagian yang menjadi ciri khas dari tumbuhan ini yaitu umbi. Umbi bawang putih memiliki bau yang sangat menyengat, berasal dari kandungan minyak atsiri (Yuli, 2014). Seperti namanya, umbi bawang putih berwarna putih dan terdiri dari 8–20 siung (anak bawang). Setiap siung dipisahkan oleh kulit tipis dan liat. Di dalam siung bawang putih terdapat lembaga yang dapat tumbuh menerobos pucuk siung menjadi tunas baru. Daging pembungkus lembaga memiliki fungsi sebagai pelindung sekaligus gudang persediaan makanan (Santoso, 2000).

2.2.2 Kandungan Fitokimia dan Khasiat Bawang Putih

Bawang putih menempati urutan tertinggi dari tanaman tertua yang digunakan sepanjang sejarah untuk kuliner dan obat-obatan herbal. Potensi manfaat tumbuhan *Allium* dari segi kesehatan, khususnya bawang putih (*Allium sativum*) telah memperoleh reputasi sebagai agen obat profilaksis dan terapeutik. Efek farmakologis tersebut sering dikaitkan dengan senyawa organosulfur dan allisin

sebagai komponen aktif senyawa biologis utama bawang putih (Ourouadi *et al.*, 2016).

Dua senyawa organosulfur paling penting dalam umbi bawang putih, yaitu asam amino non-volatil γ -glutamil-S-alk(en)il-L-sistein dan minyak atsiri S-alk(en)il sistein sulfoksida (ACSOs) atau alliin. Senyawa γ -glutamil-S-alk(en)il-L-sistein merupakan senyawa intermediet biosintesis pembentukan senyawa organosulfur lainnya, termasuk alliin. Senyawa ini dibentuk dari jalur biosintesis asam amino. Dari γ -glutamil-S-alk(en)il-L-sistein, reaksi enzimatik yang terjadi akan menghasilkan banyak senyawa turunan, melalui dua cabang reaksi, yaitu jalur pembentukan thiosulfinat dan S-allil sistein (SAC). Dari jalur pembentukan thiosulfinat akan dihasilkan senyawa allisin. Selanjutnya dari jalur ini akan dibentuk kelompok allil sulfida, dithiin, ajoene, dan senyawa sulfur lain (Moullia *et al.*, 2018).

Allisin terbentuk pada saat penghancuran umbi bawang putih melalui reaksi enzimatik. Pada saat umbi bawang putih diiris dan dihaluskan dalam proses pembuatan ekstrak atau bumbu masakan, enzim allinase menjadi aktif dan menghidrolisis alliin menghasilkan senyawa intermediet asam sulfenat, piruvat dan ion NH_3^+ (Moullia *et al.*, 2018). Bawang putih yang dihancurkan akan mengubah senyawa thiosulfinat menjadi sulfida secara spontan. Dari reaksi tersebut kemudian terbentuk komponen sulfida utama allisin, diallil disulfida, diallil trisulfida dan metil allil trisulfida (Yuniastuti, 2006). Allisin menyusun 70–80% dari total thiosulfinat senyawa organosulfur umbi bawang putih (Ramirez *et al.*, 2017). Gugus SO- yang dimiliki allisin menyebabkan bau yang khas pada bawang putih.

Namun demikian, senyawa allisin bersifat tidak stabil, dan hanya bertahan sebentar dan segera akan mengalami degradasi (Yuniastuti, 2006).

Senyawa allisin merupakan salah satu komponen aktif yang utama dalam bawang putih yang mempunyai peran sebagai agen stimulant, antiseptik, antihipertensi, antiscorbutik, afrodisiak, antiasthmatik, diuretik, dan karminatif (Singh, 2017), antioksidan, antikanker, antidiabetes, antiinflamasi (Ourouadi *et al.*, 2016). Menurut Sulistyorini (2015), antioksidan yang dimiliki bawang putih dapat memberikan mekanisme pertahanan terhadap radikal bebas. Bawang putih juga mengandung banyak senyawa fitokimia lainnya tetapi perannya belum dikarakterisasi lebih lanjut. Senyawa fitokimia yang telah ditetapkan senyawa konstituen bioaktif potensial pada bawang putih adalah alkaloid, tanin, flavonoid dan senyawa fenolik. Komponen senyawa fitokimia ini juga memberikan efek antioksidan melalui perlindungan dari stress oksidatif akibat paparan radikal bebas.

Hernawan dan Setyawan (2003) menyatakan bahwa dari segi kesehatan, umbi bawang putih berkhasiat menyembuhkan penyakit tekanan darah tinggi, penyakit kencing manis (diabetes), penyakit infeksi saluran pernafasan, penyakit cacangan, penyakit infeksi pada usus, penyakit infeksi pada kulit, luka gigitan binatang berbisa, penyakit batuk, gatal-gatal, penyakit thipus, penyakit meningitis karena jamur, penyakit kelamin (gonorrhoea), penyakit maag, penyakit kanker, dan mata bengkak karena angin. dan penurun kolesterol. Bawang putih juga berkhasiat dalam menghilangkan nyeri rematik (Ourouadi *et al.*, 2016). Bahkan bawang putih juga memiliki sifat antitrombotik yaitu dapat mencegah pembekuan darah (Octaviantie *et al.* 2017).

2.3 Temu Mangga (*Curcuma mangga*)

2.3.1 Tinjauan Umum Temu Mangga

Taksonomi tumbuhan temu mangga menurut *Integrated Taxonomic Information System* (ITIS) adalah sebagai berikut :

<i>Kingdom</i>	Plantae
<i>Division</i>	Tracheophyta
<i>Class</i>	Magnoliopsida
<i>Order</i>	Zingiberales
<i>Family</i>	Zingiberaceae
<i>Genus</i>	Curcuma
<i>Species</i>	<i>Curcuma mangga</i> Val.

Curcuma mangga adalah tanaman rhizomatous dari keluarga Zingiberaceae yang secara lokal di Indonesia dikenal sebagai temu pauh, jahe mangga, temu mangga, kunyit mangga atau kunyit putih. Ciri khas dari tumbuhan ini adalah umbinya yang berwarna kuning berbintik seperti jahe dengan bau khas seperti mangga. Habitus dari temu mangga berupa semak yang dapat hidup hingga umur tahunan. Tinggi semaknya bisa mencapai 1 meter (Sudarsana, 2016). Seperti halnya temu-temu lain dalam Genus *Curcuma*, temu mangga dapat tumbuh dan bereproduksi dengan baik di dataran rendah sampai pada ketinggian 1000 mdpl dan ketinggian optimum 300-500 meter (Gusmani, 2004).



Gambar 2.2. Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga*).
(Mulyani *et al.*, 2013)

Daun temu mangga berupa pelepah berbentuk lonjong dengan tepian rata dan bagian ujung serta pangkal meruncing berwarna hijau. Panjang daun ini sekitar 50-70 cm dengan lebar 10-20 cm. Akar temu mangga serabut berwarna putih. Batang dari temu mangga merupakan batang semu yang memiliki tekstur yang lunak dengan batang membentuk rimpang di dalam tanah (Sudarsana, 2016). Bentuk rimpang mangga bulat memanjang dengan permukaan luar kasar beruas-ruas. Kulit rimpang berwarna putih kekuningan pada kondisi segar dan menjadi kuning kecoklatan pada kondisi kering. Daging rimpang berwarna kuning muda dengan aroma khas seperti buah mangga. Tekstur rimpang temu mangga keras namun mudah untuk dipatahkan dengan tangan (Mulyani *et al.*, 2013).

2.3.2 Kandungan Fitokimia dan Khasiat Temu Mangga

Rimpang temu mangga saat ini menjadi salah satu rimpang yang mulai banyak dimanfaatkan sebagai minuman kesehatan (Malek *et al.*, 2011). Adanya gugus fenolik dalam senyawa temu mangga yang menyebabkan aktivitas biologis tumbuhan ini kuat. Metabolit sekunder kurkuminoid temu mangga terdiri dari kurkumin dan turunannya yang meliputi desmetoksikurkumin dan bisdesmetoksikurkumin serta terpenoid, alkaloid, dan saponin. Senyawa kimia

yang berpotensi sebagai antioksidan dan banyak menyusun tumbuhan ini antara lain berasal dari polifenol, flavonoid, vitamin C, vitamin E, β -karoten, katekin (Maryam dan Martiningsih, 2020) dan p-hidroksisinamat (Pujimulyani *et al.*, 2018).

Kurkuminoid adalah senyawa khas dari rimpang tanaman famili Zingiberaceae, termasuk tanaman temu mangga, yang merupakan golongan polifenol (Malek *et al.*, 2011). Fungsi kurkuminoid sebagai senyawa antioksidan telah banyak diteliti. Kurkuminoid dalam kunyit terdiri atas kurkumin, dimetoksi-kurkumin dan bis-demetoksi kurkumin. Kurkumin merupakan kandungan utama yang memberi ciri berwarna kuning. Hasil penelitian Quiles *et al.* (2002) terdapat 2-8% kadar kurkumin yang menyusun rimpang temu-temuan. Kurkumin mampu menangkap radikal bebas seperti anion superoksida dan radikal hidroksil yang merupakan inisiator peroksidasi lipid. Aktivitas antioksidan yang dihasilkan oleh kurkumin temu mangga dengan uji DPPH sebesar 60,61 ppm yang berarti memiliki aktivitas antioksidan yang kuat (Maryam dan Martiningsih, 2020).

Penelitian Maryam dan Martiningsih (2020) juga melaporkan bahwa kandungan total fenol dalam temu mangga adalah 87,73 mg/g. Dari total kandungan fenol tersebut, dapat dikatakan temu mangga mengandung senyawa fenol yang baik. Peran fenol sebagai antioksidan yaitu terletak pada gugus hidroksil yang mampu menangkap radikal bebas, mereduksi sifat radikal ROS seperti superoksida, radikal peroksida, radikal hidroksil, dan feroksinitrit. Mekanisme kerja kurkumin didukung oleh reaksi tersebut sebagai antioksidan karena dapat mencegah kerusakan atau mengurangi kerusakan komponen membran yang terjadi pada organisme hidup (Malek *et al.*, 2011).

Rimpang *Curcuma mangga* di Jawa digunakan sebagai bumbu masakan, pengobatan sakit perut, demam dan penyakit kanker (Mulyani *et al.*, 2013). Nuresti (2011) dalam penelitiannya melaporkan, ekstrak metanol dan fraksinasi ekstrak dengan heksan dan etil asetat dari rimpang temu mangga memiliki aktivitas sitotoksik terhadap 7 cell lines kanker manusia. Selain itu, temu manga juga memiliki sifat antijamur dan anti alergi yang diperoleh dari efek senyawa identitas minyak atsirinya (Mulyani *et al.*, 2013). Khasiat lain dari temu manga yaitu dapat digunakan antipiretik (penurun panas), antitoksin (penangkal racun), pencahar (laksatif), mengecilkan rahim setelah melahirkan, mengurangi lemak di perut, menambah nafsu makan, mengatasi gatal-gatal (pruritis), luka, sesak napas (asma), radang saluran napas (bronkitis), demam, dan masuk angin, (Hariana, 2006).

2.4 Jeringau (*Acorus calamus*)

2.4.1 Tinjauan Umum Jeringau

Taksonomi tumbuhan jeringau menurut *Integrated Taxonomic Information System* (ITIS) adalah sebagai berikut:

<i>Kingdom</i>	Plantae
<i>Division</i>	Magnoliophyta
<i>Class</i>	Magnoliopsida
<i>Order</i>	Arales
<i>Family</i>	Acoraceae
<i>Genus</i>	Acorus
<i>Species</i>	<i>Acorus calamus</i> L.

Jeringau atau jerango (*Acorus calamus*) merupakan tumbuhan obat berimpang yang tumbuh liar sepanjang tahun di pinggir sungai, hutan, rawa-rawa maupun lahan yang tergenang air atau lahan basah. Tumbuhan ini adalah herba abadi yang dapat tumbuh di daerah beriklim sedang hingga sub sedang (Parki *et al.*, 2019). Nama genus *Acorus* berasal bahasa Yunani yaitu *Acoron* (*coreon* = pupil mata) dan *calamus* (buluh). Sebagian besar spesies yang termasuk dalam famili *Acoraceae* merupakan herba yang memiliki rhizoma atau umbi. Tanaman terina ini berbentuk mirip rumput, batangnya tinggi, daun dan rimpangnya memiliki aroma yang kuat (Mamta, 2012).



Gambar 2.3. Tumbuhan Jeringau (*Acorus calamus*).
(Sharma, 2020).

Rimpang jeringau memiliki senyawa aromatis, merambat dan bercabang banyak, berbentuk silindris dengan ketebalan hingga 2,5 cm. Tampilan rimpang berwarna keputihan di bagian dalam dan merah muda hingga kecoklatan di bagian luar. Daun jeringau tebal dan keras berbentuk seperti pedang, apabila dikoyak mampu mengeluarkan aroma yang khas. Lebar daunnya antara 0,7 hingga 1,7 cm, dengan rata-rata 1 cm. Tumbuhan ini sangat jarang berbunga atau berbuah, tetapi ketika berbunga, bunganya berukuran panjang 3 sampai 8 cm, berbentuk silindris,

coklat kehijauan dan seperti ditutupi banyak paku bulat. Buahnya kecil dan seperti buah beri, mengandung sedikit biji (Mamta, 2012).

2.4.2 Kandungan Fitokimia dan Khasiat Jeringau

Acorus calamus merupakan tumbuhan penyusun ramuan anti malaria yang masuk peringkat ke-17 sebagai tumbuhan paling banyak digunakan pada ramuan di seluruh etnis yang diteliti. Hasil penelitian Ristoja (2012) melaporkan bahwa jeringau digunakan oleh 104 etnis di Indonesia untuk pengobatan menggunakan ramuan herbal (Wahyono *et al.*, 2012). Di India, tanaman ini digunakan sebagai ramuan obat dalam praktek pengobatan Ayurveda secara tradisional untuk menyembuhkan beberapa penyakit seperti demam, asma dan bronkitis, dan sebagai obat penenang. Suku asli India juga menggunakannya untuk mengobati batuk, membuat rebusan sebagai karminatif, dan sebagai infus untuk kolik (Mamta, 2012).

Pemanfaatan jeringau tersebut berkaitan dengan komposisi kimia jeringau yang memiliki sifat antioksidan. Sebuah penelitian melaporkan bahwa rimpang jeringau memiliki kandungan kimia glikosida, flavonoid, saponin, tanin, polifenol, minyak atsiri yang terdiri dari calamen, clamenol, calameon, asarone, dan sesquiterpene yang berpotensi sebagai antioksidan (Imam *et al.*, 2013). Kandungan pada daun dan minyak atsiri rimpang jeringau dilaporkan memiliki aktivitas biologis seperti antispasmodik, karminatif dan juga digunakan untuk pengobatan epilepsi, penyakit mental, diare kronis, disentri, radang selaput lendir hidung, intermiten, dan tumor (Avadhani *et al.*, 2016).

Ekstrak rimpang jeringau memiliki jumlah vitamin C dan senyawa polifenol total yang cukup besar. Dua senyawa tersebut berpotensi meningkatkan kapasitas dan fungsi antioksidan di otak dengan senyawa antioksidan aktif yang

ditemukan di dalamnya yaitu α -asaron (Rawat *et al.*, 2016). Bains *et al.* (2005) melaporkan bahwa histologi korteks serebral dari tikus yang diberi paparan kebisingan dibandingkan dengan yang diberi dosis α -asaron tertentu, terjadi penurunan ukuran neuron serta anomali histologis pada lapisan korteks.

Khasiat lain dari jeringau yang sudah melalui penelitian yaitu dalam bidang nefrologi, neurologi, analgesik, antidepresan, memori, kardiovaskular (jaringan kardia, peredaran darah, dan tekanan darah), antikanker, antihiperlipidemia, antidiabetes, anti-diare, antifungi, imunomodulator, dan insektisida (Yadav *et al.*, 2019). Ekstraksi rimpang jeringau (*Acorus calamus*) secara *in vitro* memiliki aktivitas antioksidan dan antijamur terhadap *Candida albicans* (Muchtaromah *et al.*, 2017), *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli* (Muchtaromah *et al.*, 2019). Pada keadaan tertentu, mikroba tersebut dapat bersifat patogen pada saluran reproduksi.

2.5 Nanopartikel

Nanopartikel adalah partikel kecil yang ukurannya berkisar dari 10 hingga 1000 nm. Karakteristik ukuran dan permukaan dapat dimodifikasi sehingga mengubah sifat fisik, kimia, dan biologis suatu zat untuk ditargetkan ke suatu organ tertentu. Bahan aktif dalam nanopartikel disebut nanomolekul yang mana biasanya diproses dengan cara dilarutkan, dijebak, dan atau dienkapsulasi. Enkapsulasi obat dalam bentuk nanopartikel dapat meningkatkan bioavailabilitas dan absorpsi bahan aktif karena adanya peningkatan luas permukaan partikel dan kelarutan. Karena rentang ukuran nanometer tersebut, partikel memiliki waktu tinggal yang lebih lama karena dijerap oleh mukosa usus (Cooper *et al.*, 2014).

Keuntungan lain dari penggunaan nanopartikel dalam sistem penghantar obat yaitu dapat digunakan untuk berbagai rute pemberian termasuk oral, nasal, parenteral, intraocular, dan lainnya. Nanopartikel dapat menjaga selektivitas, efektifitas, dan keamanan dalam penargetan organ serta pelepasan senyawa yang berujung pada peningkatan kemanjuran terapi obat dan mengurangi efek samping dalam dosis tinggi. Stabilitas pemuatan obat menggunakan teknologi nano relatif tinggi (Velavan *et al.*, 2015). Herbal dengan ukuran nano dapat diberikan dalam konsentrasi tinggi dikarenakan ukuran yang kecil dan kapasitas pemuatan yang tinggi (Dewandari *et al.*, 2013). Idealnya, nanopartikel mampu mencapai tingkat efektifitas obat tertinggi setelah masuk ke dalam aliran darah dan mencapai ke dalam sel dan jaringan target lebih cepat (Abirami *et al.*, 2014).

Fenomena nanopartikel sesungguhnya telah tersirat dalam Al-Qur'an QS. Al-Zalzalah [99]: 7-8 melalui lafal *Zarrah* yang biasa diartikan sebagai suatu benda yang sangat kecil ibarat biji sawi yang sukar dilihat oleh mata.

فَمَنْ يَعْمَلْ مِثْقَالَ ذَرَّةٍ خَيْرًا يَرَهُ^٥ وَمَنْ يَعْمَلْ مِثْقَالَ ذَرَّةٍ شَرًّا يَرَهُ^٦

Artinya: “Barangsiapa yang mengerjakan kebaikan seberat *Zarrah* pun, niscaya Dia akan melihat (balasan)nya. Dan Barangsiapa yang mengerjakan kejahatan sebesar *Zarrah* pun, niscaya Dia akan melihat (balasan)nya pula” (QS. Al-Zalzalah [99]: 7-8).

Zarrah dalam ayat tersebut mempunyai pengertian yang mendalam dan mempunyai makna yang luas, tidak hanya sebatas biji sawi. Dalam kitab tafsir Al-Maraghi (1993), *Zarrah* adalah bagian tubuh yang paling kecil. Oleh karena itu dikatakan, *Zarrah* adalah semut atau debu yang tampak pada cahaya matahari yang masuk melalui kaca. Tafsir al-Azhar (Hamka, 2015) mengartikan *Zarrah* sebagai atom yang ukurannya sangat kecil, bahkan masih bias dibagi lagi menjadi proton, elektron, dan neutron. Seiring dengan berkembangnya ilmu pengetahuan, *Zarrah*

dalam kajian biologis dapat dianggap sebagai suatu benda atau jasad renik yang memiliki ukuran mikroskopis. Dalam hal ini yaitu dapat dikaitkan dengan nanopartikel. Dengan demikian terbukti bahwa al-Qur'an lebih dahulu mengungkap teori atom atau partikel yang lebih kecil melalui lafal *Zarrah*.

2.5.1 Sistem Penghantaran Obat Tertarget

Konsep sistem penghantaran obat tertarget adalah mengembangkan sistem penghantaran obat untuk meningkatkan kontrol dosis dan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan pada organ non target. Suatu molekul obat sangat sulit mencapai tempat aksinya karena jaringan seluler yang kompleks pada suatu organisme, sehingga sistem penghantaran ini berfungsi untuk mengarahkan molekul obat mencapai reseptor yang diinginkan. Sistem penghantaran obat tertarget dapat dicapai dengan memodifikasi ukuran partikel meteri menjadi kecil atau nanopartikel (Rostami, 2020). Sistem penghantaran obat tertarget menggunakan teknologi nano dalam bidang farmaseutikal dibedakan menjadi 2, yaitu tertarget pasif dan aktif.

Sistem penghantaran obat tertarget pasif dilakukan dengan mendesain sifat fisika-kimia dari penghantarnya untuk meningkatkan konsentrasi senyawa obat pada lokasi aksi. Terdapat beberapa desain penghantar dalam penargetan pasif untuk mencapai stabilitas yaitu meliputi; ukuran, muatan permukaan, hidrofobisitas permukaan, sensitivitas pada pemicu, dan aktivitas permukaan sehingga dapat mengatasi barrier anatomi, seluler, dan subseluler dalam penghantaran obat. Sebaliknya sistem penghantaran tertarget aktif merupakan sistem penghantaran nanopartikel yang dibuat lebih spesifik untuk meningkatkan efek penargetan pasif.

Cara penargetan aktif adalah dengan menambahkan “*homing device*” yaitu suatu ligan yang sifatnya dapat dikenali oleh suatu reseptor spesifik pada sel target.

2.5.2 Jenis-jenis Sistem Penghantaran Obat Tertarget

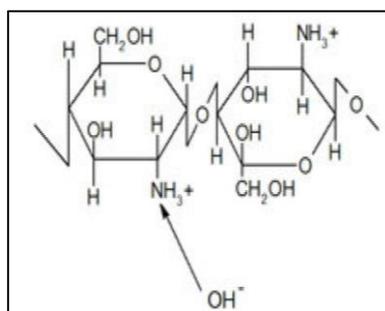
Terdapat berbagai jenis pembawa pada sistem penghantaran obat tertarget dalam teknologi nano. Diantaranya ada polimer nanopartikel termasuk *nanocapsule* dan *nanosphere*, solid lipid nanopartikel, magnetik nanopartikel, logam dan inorganik nanopartikel, *quantum dot*, polimerik misel, dan dendrimer (Hanutami, 2015), liposome, *nanotube*, *nanowire*, *nanocrystal*, dan *nanobots* (Velavan *et al.*, 2015). Sistem penghantaran obat tersebut dapat digunakan dengan persyaratan ideal tidak beracun, biokompatibel, nonimunogenik, biodegradabel, dan menghindari pengenalan oleh mekanisme imun host (Rosmawati, 2021).

2.6 Kitosan

Kitosan merupakan salah satu bentuk biopolimer yang banyak digunakan dalam formulasi sediaan farmasi. Kitosan berasal dari bahan alam, dapat disintesis secara alami dari cangkang hewan seperti udang, kepiting, siput, maupun beberapa jamur, yaitu kitin, melalui proses deasetilasi (Imtihani, 2020). Kitosan bersifat biokompatibel dengan jaringan hidup karena tidak menyebabkan reaksi alergi dan efek samping. Kitosan terurai perlahan menjadi produk yang tidak berbahaya (gula amino), yang sepenuhnya diserap oleh tubuh manusia (Debnath *et al.*, 2011). Keunggulan kitosan yang paling utama yaitu sebagai agen pembawa pada nanopartikel. Dalam hal ini, kitosan mampu mengontrol pelepasan zat aktif, sebagai eksipien tablet, disintegran, maupun penyalut tablet (Imtihani, 2020).

Menurut (Du *et al.*, 2014) kitosan sebagai nanocarrier memiliki stabilitas fisika-kimia cukup baik sehingga obat tidak terdisosiasi atau terdekomposisi dari sistem penghantar sebelum mencapai lokasi aksi dan mampu melepaskan obat dalam jumlah yang cukup tepat pada lokasi aksi. Kitosan juga merupakan nanocarrier yang biokompatibel sehingga dapat terdegradasi dan dieliminasi dari tubuh untuk menghindari toksisitas jangka panjang atau imunogenisitas.

Struktur kitosan mirip dengan selulosa. Kitosan mampu membentuk *gelling agent* atau sediaan hidrogel dalam suasana asam dan sebagai *adhesive agent* yang dapat digunakan pada sediaan mukoadesif. Kerja kitosan yaitu sebagai polimer kationik yang dapat berikatan kuat dengan muatan anionik seperti glikoprotein pada lapisan mukosa (Imtihani, 2020). Nanopartikel kitosan terbentuk secara spontan apabila polianion seperti Tripolifosfat ditambahkan melalui pengadukan dengan magnetic stirrer pada suhu kamar (Sailaja *et al.*, 2010).



Gambar 2.4. Interaksi ionik *cross linking* kitosan dengan Tripolifosfat.
(Debnath *et al.*, 2011)

Kitosan memiliki aktivitas imunostimulasi, antimikroba dan antioksidan karena menyerap radikal bebas seperti logam beracun seperti merkuri, kadmium, timbal dalam tubuh. Daya rekat kitosan terhadap bahan aktif sangat baik dan

kemampuan koagulasi tinggi menjadi penyebab mengapa kitosan banyak digunakan untuk penghantaran obat (Debnath *et al.*, 2011). Nanopartikel kitosan dapat direkayasa sedemikian rupa untuk menargetkan jaringan tertentu. Penargetan spesifik sel menggunakan nanopartikel kitosan sangat menjanjikan karena dapat mencegah interaksi non-spesifik, meningkatkan konsentrasi obat lokal, mengurangi toksisitas dan efek samping dari pemberian sistemik (Rostami, 2020).

2.7 Sintesis Nanopartikel Metode Gelasi Ionik

Metode gelasi ionik adalah teknik utama pembuatan nanopartikel untuk interaksi ionik menggunakan kitosan sebagai senyawa polikation (Tiyaboonchai, 2003). Penggunaan metode ini banyak menarik perhatian peneliti dikarenakan prosesnya yang sederhana serta dapat dikontrol dengan mudah. Prinsip pembentukan nanopartikel metode gelasi ionik adalah terjadinya interaksi elektrostatik antara gugus amina pada kitosan yang bermuatan positif dengan polianion Tripolifosfat yang bermuatan negatif membentuk struktur intramolekul tiga dimensi (Wahyuni *et al.*, 2014). Polianion yang ditambahkan ke dalam kitosan dapat membentuk nanopartikel secara spontan dengan pengadukan magnetic stirrer pada suhu kamar (Sailaja *et al.*, 2010).

Pada pembuatan nanopartikel kitosan, penambahan Tripolifosfat berperan sebagai zat pengikat silang yang akan memperkuat matriks nanopartikel kitosan agar lebih stabil. Penambahan surfaktan seperti Tween 80 juga berfungsi sebagai penstabil. Penstabilan suspensi partikel dalam larutan menggunakan surfaktan yaitu untuk mencegah timbulnya penggumpalan (aglomerasi) antar partikel (Wahyuni *et*

al., 2014). Adanya surfaktan membuat partikel-partikel kitosan di dalam larutan akan terselimuti dan terstabilkan satu dengan yang lain sehingga pembentukan nanopartikel akan semakin efektif dan ukuran nanopartikel yang dihasilkan lebih kecil (Putri *et al.*, 2018).

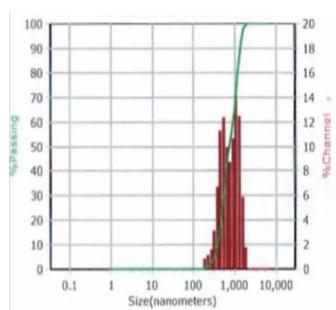
Keuntungan sintesis nanopartikel menggunakan metode gelasi ionik adalah metode ini sangat ekonomis dan sederhana, waktu dan perlatahan yang dibutuhkan lebih sedikit. Selain itu, pengikatan silang fisik dengan interaksi elektrostatik bersifat reversibel, bukan pengikatan silang kimia. Metode ini juga telah diterapkan untuk menghindari kemungkinan toksisitas reagen dan efek lain yang tidak diinginkan serta tidak menggunakan pelarut organik. Satu-satunya kelemahan dari metode ini adalah kekuatan mekanik dari nanopartikel Tripolifosfat-Kitosan yang buruk (Cooper *et al.*, 2014).

2.8 Karakteristik Nanopartikel Kombinasi *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus*

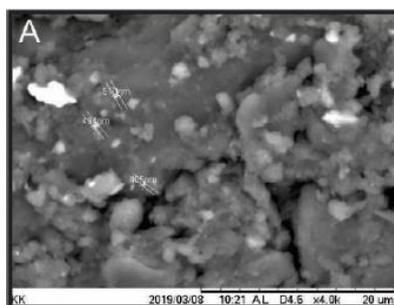
Sampel nanopartikel yang digunakan sebagai bahan uji adalah nanopartikel kombinasi *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus*. Proses pembentukan nanopartikel menggunakan lama waktu sonikasi 90 menit. Karakteristik sampel nanopartikel kombinasi dilakukan dengan analisis PSA (*Partical Size Analyzer*), SEM (*Scanning Electron Microscopy*), XRD (*X-Ray Diffraction*), dan FITR (*Fourier-transform infrared spectroscopy*).

Analisis PSA dilakukan untuk menentukan ukuran dan sebaran partikel sampel. Hasil analisis PSA karakteristik nanopartikel kombinasi diperoleh distribusi ukuran partikel kisaran 300-1000 nm (Gambar 2.5). Pada analisis FITR, karakteristik sampel nanopartikel kombinasi menunjukkan adanya gugus kitosan

pada berbagai bilangan gelombang, yang berarti kitosan berperan sebagai penyalut. Pada analisis SEM dilakukan pengecekan sampel nanopartikel kombinasi berbentuk bulat seperti bola. Hasil analisis SEM menunjukkan terdapat berbagai ukuran yang berbeda berkisar 400-500 nm (Gambar 2.6). Sedangkan pada analisis XRD dilakukan untuk menunjukkan karakteristik pada nanopartikel kombinasi yang amorf, yaitu susunannya tidak teratur dan kurang padat. Bentuk amorf ini menyebabkan nanopartikel tidak stabil dan mudah berikatan dengan molekul lain (Muchtaromah *et al.*, 2020).



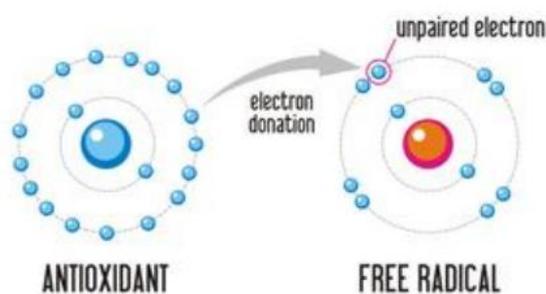
Gambar 2.5. Hasil analisis PSA nanopartikel kombinasi tersalut kitosan dengan lama waktu sonikasi 90 menit (Muchtaromah *et al.*, 2020).



Gambar 2.6. Hasil analisis SEM nanopartikel kombinasi tersalut kitosan dengan lama waktu sonikasi 90 menit perbesaran 4000x (Muchtaromah *et al.*, 2020).

2.9 Antioksidan

Pengertian antioksidan secara kimiawi adalah donor elektron. Sedangkan secara biologis, antioksidan memiliki pengertian lebih luas yaitu senyawa yang dapat meredam dampak negatif oksidan, termasuk enzim-enzim dan protein-protein pengikat logam. Antioksidan bekerja melalui donor satu elektronnya kepada senyawa oksidan sehingga aktivitas oksidan dapat dihambat, dinetralisir, dan menghentikan reaksi oksidatif berantai (Irianti, 2017). Antioksidan berfungsi untuk melindungi sel tubuh terhadap kerusakan oksidatif dan mencegah terbentuknya produk-produk oksidatif, yaitu ROS (*Reactive Oxygen Species*). ROS terbentuk karena adanya ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang berpotensi menyebabkan kerusakan. Peristiwa ini disebut dengan stres oksidatif (Situmorang dan Zulham, 2020).



Gambar 2.7. Donor electron antioksidan kepada radikal bebas/oksidan
(Sumber: Irianti, 2017).

Stres oksidatif yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara produksi dan destuksi ROS, secara langsung mempengaruhi aktivitas seluler pada fungsi organ. Reaksi berantai yang disebabkan oleh radikal bebas kemudian dapat menimbulkan dampak reaktif mulai dari kerusakan sel atau jaringan, penyakit

autoimun, penyakit degeneratif, hingga kanker (Irianti, 2017). Pada ovarium, akumulasi ROS akan memperburuk kualitas oosit, menginduksi apoptosis sel granulosa (GCs), dan mempercepat degenerasi korpus luteum (Yang *et al.*, 2020). Oleh karena itu, antioksidan diperlukan untuk melindungi tubuh dan meredam dampak reaktif dari serangan radikal bebas.

Tubuh memiliki suatu sistem antioksidan yang terorganisir, baik antioksidan enzimatik maupun antioksidan nonenzimatik yang bekerja secara sinergis. Terdapat dua jenis antioksidan berdasarkan sumbernya, yaitu antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Antioksidan endogen atau enzim antioksidan berupa Superoksida Dismutase (SOD), Glutation Peroksidase (GPx), dan Katalase (CAT) (Palupi *et al.*, 2019). Antioksidan eksogen dapat diperoleh melalui cara alami maupun sintetis. Secara alami, tumbuhan memiliki kandungan yang dapat dijadikan sebagai sumber antioksidan seperti vitamin A, vitamin C, vitamin E dan senyawa fenolik (flavonoid). Senyawa tersebut dapat diperoleh dari bagian-bagian tanaman seperti kayu, kulit kayu, akar, daun, buah, bunga, biji dan serbuk sari. Sedangkan antioksidan sintetis diperoleh melalui proses sintesis secara kimia. Antioksidan sintetis yang sering digunakan dalam berbagai produk seperti Butil Hidroksi Anisol (BHA), Butil Hidroksi Toluena (BHT), propil galat dan Tert-Butil Hidroksi Quinon (TBHQ) (Irianti, 2017).

Superoksida dismutase (SOD) merupakan enzim antioksidan primer dalam tubuh yang berperan penting terhadap stress oksidatif karena mampu melindungi sel-sel tubuh akibat serangan radikal bebas. Aktivitas SOD alami dalam tubuh akan menurun seiring bertambahnya usia, maka dari itu seiring bertambahnya usia, seseorang menjadi lebih rentan terhadap penyakit yang berhubungan dengan stres

oksidatif. SOD secara efektif mendegradasi anion superoksida O_2^- menjadi H_2O_2 dan kemudian perannya dilanjutkan oleh enzim GPx dan katalase hingga dihasilkan air dan oksigen (Younus, 2018). Dengan adanya SOD, kecepatan dismutasi meningkat lebih dari 1000 kali lipat dibandingkan dismutasi spontan biasa (Irianti, 2017).

Kemampuan antioksidan sebagai *free radical scavenger* tentunya tidak hanya sekedar reaksi fisiologis saja. Mengingat segala sesuatu dikendalikan oleh Allah ﷻ maka peningkatan kadar antioksidan dalam tubuh merupakan ketetapan yang telah Allah berikan, sebagaimana dalam QS. Al-A'la [87]: 2-3.

الَّذِي خَلَقَ فَسَوَّىٰ ۚ وَالَّذِي قَدَّرَ فَهَدَىٰ ۚ

Artinya: “Yang telah menciptakan, lalu membentuk dengan seimbang. Dan yang telah mengatur lalu Dia memberi petunjuk” (QS. Al-A'la [87]: 2-3).

Makna dari penggalan surat tersebut menurut tafsir Al-Azhar (Hamka, 2015) adalah Allah ﷻ telah membentuk ciptaanNya dengan seimbang. Inilah salah satu bentuk arsitektur dari Allah Yang Maha Tinggi sekali. Pada diri manusia terlihat perseimbangan itu. Mulai ari kening permulaan tumbuh rambut sampai ke bibir adalah sejengkal, dan sejengkal itu adalah ukuran dari tumit sampai ke pangkal empuk jari kaki. Pas dari pinggul sebelah muka sampai ke lutut, panjangnya ialah sehasta. Oleh sebab itu dapat diketahui berapa tinggi seseorang dengan hanya melihat jejak kakinya. Maka badan manusia itu adalah *sawwaa*; artinya diperseimbangkan oleh Tuhan. Perseimbangan itu dapat dilihat pula pada mekanisme oksidasi radikal bebas dalam sel. Tubuh butuh kadar yang seimbang antara radikal bebas dengan antioksidan agar tidak terjadi kerusakan organ yang disebut stress oksidatif.

Lafadz **قَدَّرَ** pada ayat berikutnya menurut tafsir Al-Azhar (Hamka, 2015)

berarti yang telah mengatur. Fill mudhari'nya ialah yuqaddiru dan mashdarnya ialah taqdiiran. Sebagai manusia wajibnya percaya bahwa segala sesuatu yang ada di bumi ini adalah ketetapan dan diatur oleh Allah ﷻ. Mustahil setelah alam Dia jadikan, lalu ditinggalkannya kalau tak teratur. Selain takdir pada alam semesta, takdir juga melekat pada diri setiap manusia. Ketetapan ini juga dapat dikaji dari segi biologis, dimana sebuah treatment pengobatan apabila Allah ﷻ belum menghendaki untuk sembuh maka terjadilah, begitupula apabila Allah ﷻ menghendaki untuk sembuh seketika maka terjadilah. Sesungguhnya apapun hasil yang diperoleh atas treatment nanopartikel kombinasi ekstrak terhadap peningkatan kadar antioksidan superoksida (SOD) dalam ovarium tentu tidak lepas dari ketetapan Allah ﷻ sebagai petunjuk.

2.9 Malondialdehid

Malondialdehid (MDA) merupakan produk oksidasi yang telah lama dan sering digunakan sebagai biomarker peroksidasi lipid dalam studi yang berkaitan dengan stres oksidatif dan sinyal redoks. Stress oksidatif akan menimbulkan peningkatan produksi ROS. Apabila ROS bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lipid maka akan menyebabkan kerusakan pada membran sel (Ayala, 2014).

Senyawa dialdehyde pada MDA merupakan produk akhir peroksidasi lipid dalam tubuh, melalui proses enzimatik atau non enzimatik. Peroksidasi lipid inilah

yang menyebabkan kerusakan seluler dan sebagai indikasi terjadinya stress oksidatif. Konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel tinggi. (Situmorang dan Zulham, 2020). Disamping itu kadar MDA yang tinggi juga dapat digunakan sebagai tanda dari adanya penuaan. Dalam tubuh manusia, MDA dapat dijumpai di plasma, serum, urin, sel, dan jaringan (Ayala, 2014).

2.10 Mencit (*Mus musculus*)

2.10.1 Tinjauan Umum Mencit

Selain tumbuh-tumbuhan yang berada di muka bumi ini Allah ﷻ juga menciptakan hewan-hewan di dalamnya. Dalam perspektif al-Qur'an hewan merupakan salah satu bagian dari ayat-ayat yang mesti dikaji dan direnungkan untuk mengungkap eksistensi kekuasaan Allah melalui pemahaman yang benar dan mendalam (Rossidi, 2014).

وَفِي خَلْقِكُمْ وَمَا يَبُثُّ مِنْ دَابَّةٍ آيَاتٌ لِقَوْمٍ يُوقِنُونَ ۝

Artinya: “Dan pada penciptaan kamu dan pada binatang-binatang yang melata yang bertebaran (di muka bumi) terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) untuk kaum yang meyakini” (QS: Al-Jaatsiyah [45]: 4).

Ayat diatas merupakan isyarat untuk mempelajari fenomena hewan yang ada di muka bumi. Fenomena tersebut jika dipelajari dan direnungkan dapat menyingkap kekuasaan Allah ﷻ atas segala macam hewan dan memperkokoh keimanan bagi orang-orang yang meyakini (Rossidi, 2014). Di muka bumi ini terdapat lebih dari satu juta spesies hewan yang tak akan pernah habis untuk dikaji. Dari sekian banyak jumlah itu, sekitar 800.000 terdiri dari serangga, 21.000 ikan,

86.000 burung, dan 4000 mamalia. Fenomena hewan-hewan tersebut dikaji dalam bidang zoologi.

Mencit (*Mus musculus*) dalam penelitian ini digunakan sebagai hewan coba. Penggunaan hewan coba mencit pada sebuah penelitian biomedis memiliki tujuan untuk mendapatkan gambaran hasil *treatment* yang baik di dalam laboratorium dan agar kemudian dapat dikembangkan ke manusia. Penggunaan hewan coba sebagai bahan uji praklinis sebelum diterapkan kepada manusia tersirat sebagaimana firman Allah ﷻ dalam QS. Al-Jaatsiyah [45]: 13.

وَسَخَّرَ لَكُم مَّا فِي السَّمٰوٰتِ وَمَا فِي الْاَرْضِ جَمِيعًا مِّنْهُ اِنَّ فِيْ ذٰلِكَ لَاٰيٰتٍ لِّقَوْمٍ يَّتَفَكَّرُوْنَ ۝۱۳

Artinya: “Dia telah menundukkan (pula) untukmu apa yang ada di langit dan apa yang ada di bumi semuanya (sebagai rahmat) dari-Nya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berpikir” (QS. Al-Jaatsiyah [45]: 13).

Tafsir An-Nuur menjelaskan makna dari ayat ini adalah Mahakuasa Allah ﷻ telah menundukkan apa saja yang ada di langit dan bumi untuk kemaslahatan umat. Manusia dengan kekuatan akal dan pikiran yang diberikan oleh Allah hendaknya dapat memanfaatkan alam untuk mencapai tujuan-tujuannya. Baik seperti bintang-bintang dan planet-planet serta apa saja yang ada di seluruh semesta (Ash Shiddieqy, 2000). Demikian dengan Tafsir ringkas oleh Kemenag RI (2019) menegaskan bahwa, sesungguhnya kekuasaan dan kebesaran Allah ﷻ tersebut merupakan rahmat bagi orang-orang yang berpikir dan merenungkan ayat-ayatNya. Dalam hal ini, meskipun mencit merupakan hewan yang mulanya liar dan tampak buruk telah Allah ﷻ tundukkan sehingga hewan tersebut mudah dikuasi oleh manusia sebagai media belajar bagi peneliti karena memiliki sistem anatomi yang mirip dengan manusia.

Taksonomi hewan mencit menurut *Integrated Taxonomic Information System* (ITIS) adalah sebagai berikut:

<i>Kingdom</i>	Animalia
<i>Filum</i>	Chordata
<i>Class</i>	Mammalia
<i>Order</i>	Rodentia
<i>Family</i>	Muridae
<i>Genus</i>	Mus
<i>Species</i>	<i>Mus musculus</i>



Gambar 2.8. Mencit (*Mus musculus*) strain Balb-C
(Nugroho, 2018).

Mencit merupakan hewan yang sering digunakan sebagai hewan laboratorium, yakni diperkirakan sebesar 40% laboratorium menggunakan mencit sebagai hewan model. Mencit memiliki persamaan dengan tikus, yaitu keduanya merupakan hewan nokturnal. Berbeda dari segi ukuran dan berat badan, mencit tergolong lebih kecil daripada tikus. Panjang tubuh mencit berkisar 12–20 cm termasuk ekor. Mencit jantan dewasa memiliki berat badan berkisar antara 20–40 gram, sedangkan mencit betina 25–40 gram. . Warna tubuh mencit putih, coklat, atau abu-abu. Mencit tidak terlalu agresif, tetapi kadang-kadang bisa menggigit bila

seseorang mencoba meraihnya atau menahannya. Mencit sering menunjukkan perilaku menggali dan bersarang. Tingkah laku tersebut membantu mencit mempertahankan suhu tubuhnya (Rejeki, 2018).

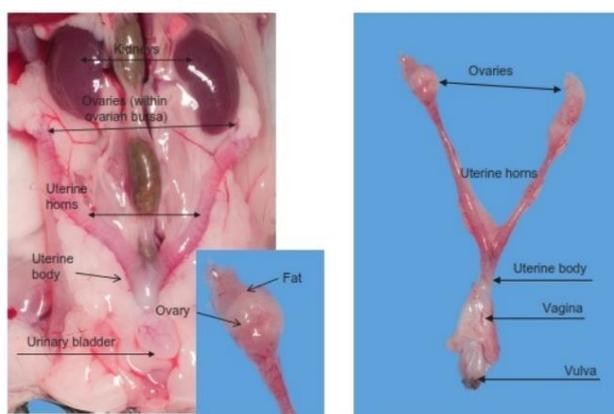
Mencit banyak digunakan dalam penelitian laboratorium karena mudah ditangani, memiliki kemampuan reproduksi tinggi (sekitar 10-12 anak/kelahiran), umur relatif pendek selama 1–2 tahun, dan dapat juga mencapai umur 3 tahun, harga dan biaya pemeliharaan relatif murah (Kartika, 2013). Pada bidang biologi reproduksi, mencit digunakan karena lama kebuntingan singkat, siklus estrus pendek, dan karakteristik setiap fase siklus jelas. Perkawinan mencit terjadi pada saat mencit betina mengalami estrus. Siklus estrus yaitu 4–5 hari, sedangkan lama bunting 19–21 hari (Rejeki, 2018). Secara anatomi dan fisiologi, secara umum karakter pada mencit menyerupai mamalia besar. Genome mencit juga memiliki kemiripan dengan manusia. Secara genetik, mencit memainkan peranan penting dalam perkembangan ilmu genetika, terutama setelah munculnya hukum Mendel tahun 1900an. Saat ini, nomenklatur genetik mencit sudah diatur dengan jelas di “*Guidelines for Nomenclature of Mouse and Rat Strain*” yang dikeluarkan oleh “*International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice*” sehingga mencit banyak digunakan dalam bidang biologi, genetika, psikologi, dan kedokteran (Nugroho, 2018).

Strain mencit laboratorium yang digunakan hingga saat ini merupakan keturunan dari *Mus domesticus*, *European house mouse*, dengan persilangan gen dari beberapa spesies Asia. Mencit strain Balb/C adalah mencit yang paling umum digunakan pada berbagai bidang disiplin penelitian. Umumnya digunakan untuk

produksi plasmacytomas untuk produksi antibodi monoklonal menggunakan hibridoma yang berasal dari sel limpa. Meskipun tidak semua strain Balb/C telah dipelajari untuk induksi plasmacytoma. Mencit strain Balb/C juga menunjukkan kinerja pemulihan yang baik (Nugroho, 2018).

2.10.2 Ovarium Mencit

Pada umumnya ovarium terdapat dua buah, kanan dan kiri dan terletak di dalam pelvis. Bentuk dan ukuran ovarium berbeda-beda menurut spesies dan fase dari siklus birahi. Ovarium terdiri dari dua bagian yaitu medulla dan korteks. Medula adalah bagian sum-sum ovarium, stroma medula terdiri dari sel fibroblast, serat elastik, dan otot polos. Medula terdiri dari jaringan fibroelastis longgar yang mengandung pembuluh darah besar, pembuluh limfa dan saraf. Korteks adalah bagian kulit ovarium terletak di bagian germinal, terdiri dari jaringan ikat interstitial yang disebut stroma. Stroma mengandung serat jaringan ikat, otot polos, dan pembuluh darah yang bergelung-gelung banyak. Dalam stroma cortex banyak sekali folikel, folikel itu terdiri dari oosit dan sel-sel folikel (Yatim, 1994).



Gambar 2.9. Anatomi Sistem Reproduksi Mencit Betina
(Nugroho, 2018).

Ovarium mempunyai dua fungsi utama yaitu, sebagai fungsi reproduktif dalam hal menghasilkan sel telur (ova) dan fungsi endokrinologis dalam menghasilkan hormon estrogen, progesteron dan relaxin. Dua komponen penting yang terdapat pada ovarium yaitu folikel dan korpus luteum. Folikel pada ovarium berasal dari epitel benih yang melapisi permukaan ovarium. Dalam mencapai perkembangan, folikel melalui tingkatan-tingkatan perkembangan folikel primer, sekunder, tersier (yang sedang bertumbuh) dan de Graaf (yang matang). Korpus luteum memegang peranan yang penting dalam reproduksi, dimana sebelum menjadi korpus luteum, sel-sel granulosa dan theca yang membentuk folikel de Graaf menghasilkan hormon estrogen. Segera setelah ovulasi, sel-sel granulosa dan theca menjadi sel-sel luteal dan menghasilkan progesterone (Lestari, 2014).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian pengaruh nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* terhadap kadar SOD dan MDA ovarium mencit infertil merupakan penelitian eksperimen yang menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan 6 ulangan. Penentuan banyaknya ulangan mengacu pada Hanafiah (2009) menggunakan rumus $(t-1)(r-1) \geq 15$, dimana *t* berarti *treatment* atau perlakuan dan *r* berarti *replication* atau ulangan.

3.2 Waktu dan Tempat

Penelitian dilakukan selama 4 bulan, yaitu pada Desember-April 2022 dan dilaksanakan di lima laboratorium yang berbeda. Sintesis nanopartikel dilaksanakan di Laboratorium Fisiologi Tumbuhan dan Laboratorium Mikrobiologi Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Maulana Malik Ibrahim Malang dan Laboratorium Kimia Farmasi Universitas Ma Chung Malang. Selanjutnya pemberian perlakuan dan pembedahan dilakukan di Laboratorium Fisiologi Hewan Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Maulana Malik Ibrahim Malang. Pengujian kadar SOD dan MDA dilakukan di Laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

3.3 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian meliputi kandang pemeliharaan, sonde lambung, *beaker glass* 100 mL, kertas saring, corong gelas, oven, pengaduk kaca, mikroskop binokuler, *cotton swab*, *object glass*, *hot plate*, *rotary evaporator*, *magnetic stirrer*, aluminium foil, penyaring buchner, *homogenizer*, gelas ukur kapasitas 10 mL dan 100 mL, ultrasonikator, inkubator, spuit, botol falcon 15 mL, timbangan analitik, mikropipet, *sentrifuge*, spektrofotometer, mortar, alu, *microplate reader*.

Bahan yang digunakan dalam penelitian meliputi mencit betina infertil, pellet, sekam, serbuk simplisia umbi *Allium sativum*, rimpang *Curcuma mangga*, dan rimpang *Acorus calamus* yang diperoleh dari UPT. Materia Medica Batu, pellet BR1, jamu subur kandungan Jokotole, NaCl, pewarna giemsa, cisplatin, etanol 70%, serbuk kitosan, aquades, STTP (Sodium Tripolifosfat), AAG (Asam Asetat Glisial), tween 80, T-SOD *activity assay kit* Elabscience[®], dan MDA *colorimetric assay kit* Elabscience[®].

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Preparasi Hewan Coba

Hewan coba yang akan digunakan diaklimatisasi selama 7 hari pada suhu kamar. Selama proses aklimatisasi, mencit ditempatkan dalam kandang pemeliharaan berupa bak plastik segi empat dengan sekam yang diberi pakan pellet BR1 dan minum secara *ad libitum*.

3.4.2 Pembagian Kelompok Sampel

Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan yang masing-masing terdiri dari 6 ekor mencit sebagai ulangan. Kelompok perlakuan dibagi sebagai berikut:

1. Kelompok I (kontrol -): mencit tidak ada perlakuan.
2. Kelompok II (kontrol +): mencit diinduksi dengan cisplatin 5 mg/kgBB dan diberi jamu subur kandungan Jokotole dengan dosis 75 mg/KgBB.
3. Kelompok III (P1): mencit diinduksi dengan cisplatin 5 mg/kgBB dan diberi nanopartikel kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau dengan dosis 0 mg/KgBB.
4. Kelompok IV (P2): mencit diinduksi dengan cisplatin 5 mg/kgBB dan diberi nanopartikel kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau dengan dosis 25 mg/KgBB.
5. Kelompok V (P3): mencit diinduksi dengan cisplatin 5 mg/kgBB dan diberi nanopartikel kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau dengan dosis 50 mg/KgBB.

3.4.3 Pembuatan Ekstraksi dengan Metode Maserasi

Ekstraksi dilakukan dengan beberapa tahap. Pertama, serbuk simplisia masing-masing tumbuhan ditimbang, bawang putih sebanyak 36 gram, temu mangga 36 gram, dan jeringau 28 gram, kemudian dimasukkan dalam *beaker glass* yang sama. Ditambahkan pelarut etanol 70% sebanyak 400 mL dan ditutup menggunakan aluminium foil selama 24 jam sambil *dishaker* dengan kecepatan 130 rpm. Kedua, hasil rendaman disaring menggunakan penyaring buchner. Ampas yang tertinggal dimaserasi kembali menggunakan pelarut yang sama sebanyak 3

kali pengulangan hingga filtrat berwarna bening. Filtrat yang diperoleh dari hasil maserasi kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga didapatkan tekstur seperti pasta (Yudhistira, 2013).

3.4.4 Pembuatan Nanopartikel Kombinasi Ekstrak Umbi *Allium sativum*, rimpang *Curcuma mangga*, dan rimpang *Acorus calamus*

Pembuatan nanopartikel kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau mula-mula disiapkan 0,5 mL AAG (Asam Asetat Glisial) dalam 100 mL aquades, kemudian ditambahkan serbuk kitosan sebanyak 0,5 gram dan dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer*. Langkah berikutnya dilarutkan 0,1 gram STTP (*Sodium Tripolyfosfat*) dalam 20 mL aquades dan dicampurkan dengan larutan AAG-kitosan, kemudian dihomogenizer dengan kecepatan 1000 rpm selama 10 menit. Ekstrak kombinasi tiga tumbuhan tersebut ditambahkan kedalamnya dan dihomogenizer kembali dengan kecepatan 1000 rpm selama 30 menit sembari ditambahkan tween 80 sebanyak 1 mL (Pakki *et al.*, 2016 modifikasi).

Hasil pencampuran tersebut disonikasi dengan frekuensi 20 kHz dan amplitude 80% selama 90 menit. Hasil sonikasi kemudian dimasukkan kedalam tabung falkon 15 mL untuk disentrifugasi selama 30 menit dengan kecepatan 5000 rpm. Supernatan yang terbentuk dibuang dan pellet hasil sentrifugasi dimasukkan dalam *deep freezer* hingga membeku. Pellet yang sudah membeku dikeluarkan dari tabung falkon dan diinkubasi hingga mengering, kemudian dihaluskan dengan mortar dan alu hingga halus. Serbuk yang didapat diayak menggunakan ayakan mesh kemudian dicek bentuk nanopartikelnya (Pakki *et al.*, 2016 modifikasi).

3.4.5 Penentuan Dosis Cisplatin

Penentuan dosis cisplatin berfungsi untuk membuat mencit betina menjadi infertil mengacu pada jurnal penelitian Altuner (2013). Cisplatin yang digunakan dalam sediaan cair berbentuk cairan injeksi dengan komposisi 50 mg/5 ml. Injeksi diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 5 mg/kgBB *single dose*.

3.4.6 Pemberian Perlakuan dan Pengambilan Sampel

Langkah pertama yang dilakukan yaitu mengecek siklus birahi pada mencit betina 24 jam setelah injeksi dengan cisplatin. Pengecekan dilakukan dengan cara apusan vagina mengacu pada Suebkhampet (2019). Mula-mula *cotton bud* dibasahi dengan larutan NaCl kemudian digerakkan memutar pada mukosa vagina sebanyak 2 kali putaran searah dan hasil diulas di atas *object glass* dengan cara diputar searah dan dengan tekanan yang minim agar sel tidak rusak. Ulas vagina ditunggu kering. Dilakukan fiksasi menggunakan methanol absolut selama 15 menit kemudian dikering anginkan. Ulas vagina direndam dalam larutan pewarna giemsa selama 30 menit kemudian dibilas menggunakan aquades mengalir dan dikeringkan dalam suhu ruang. Preparat kemudian diamati dibawah mikroskop perbesaran 40x.

Setelah diketahui mencit berada dalam siklus diestrus atau mencit benar-benar infertil, langkah selanjutnya adalah pemberian nanopartikel kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau. Pemberian perlakuan dilakukan setiap pagi selama 15 hari berturut-turut setiap pukul 09.00 WIB dengan cara pencekokan sesuai dosis yang telah ditentukan. Kemudian mencit dibedah dan diambil organ ovarium untuk digunakan uji kadar antioksidan SOD dan MDA.

3.4.7 Pengujian Antioksidan

3.4.7.1 Pengujian Kadar SOD (*Superoxide Dismutase*)

Pengujian kadar SOD menggunakan T-SOD *activity assay kit* Elabscience®.

A. Preparasi Larutan

Larutan aplikasi substrat dibuat dengan cara mencampurkan reagen 1 (larutan buffer 24 mL x 1 vial) dan reagen 2 (larutan substrat 0,14 mL x 1 vial) dengan perbandingan 200:1 secara merata. Kemudian dibuat larutan kerja enzim dengan cara mencampurkan reagen 3 (larutan stok enzim 0,3 mL x 1 vial) dan reagen 4 (pengencer enzim 1,5 mL x 2 vial) dengan perbandingan 1:10 secara merata.

B. Preparasi Sampel

Dibuat 10% homogenat dari jaringan ovarium. Jaringan ovarium dipotong kecil-kecil kemudian ditimbang dan dihomogenkan dalam normal saline diatas es, dengan perbandingan volume normal saline (mL) : berat jaringan (g) = 9:1. Homogenat yang terbentuk disentrifugasi selama 10 menit pada 1500 g. Supernatan yang terbentuk dikumpulkan untuk digunakan pengujian segera. Supernatan diencerkan terlebih dahulu ke dalam PBS.

C. Pelaksanaan Penentuan Kadar SOD

Penentuan kadar SOD mula-mula dibuat 4 tabung kontrol, blank kontrol, sampel, dan blank sampel. Dibuat tabung kontrol dengan ditambahkan aquabides sebanyak 20 µL dan larutan kerja enzim 20 µL. Pada tabung blank control ditambahkan aquabides sebanyak 20 µL dan pengencer enzim 20 µL. Pada tabung sampel ditambahkan 10% homogenat ovarium sebanyak 20 µL dan larutan kerja

enzim 20 μL . Pada tabung blank sample ditambahkan 10% homogenat ovarium sebanyak 20 μL dan pengencer enzim 20 μL . Setiap tabung kemudian ditambahkan larutan aplikasi substrat 200 μL ke dan dicampur hingga merata. Seluruh tabung diinkubasi pada suhu 37⁰C selama 20 menit. Diukur *optical density* setiap tabung menggunakan *microplate reader*.

3.4.7.2 Pengujian Kadar MDA (*Malondialdehyde*)

Pengujian kadar MDA menggunakan *colorimetric assay kit* Elabscience[®].

A. Preparasi Larutan

Dibuat 3 jenis reagen. Reagen 1 (klarifikan 24 mL x 1 vial) diletakkan dalam *water bath* 37⁰C sampai cairan menjadi bening. Larutan reagen 2 (asam 12 mL x 1 vial) diencerkan dengan aquades perbandingan 1,2:34 dan diaduk rata. Larutan reagen 3 (agen kromogenik bubuk x 2 vial) dilarutkan dengan 30 mL aquades (90-100⁰C) kemudian ditambahkan 30 mL AAG diaduk rata dan didinginkan hingga suhu kamar.

B. Preparasi Sampel

Dibuat homogenat dari jaringan ovarium. Jaringan ovarium dipotong kecil-kecil kemudian ditimbang dan dihomogenkan dalam PBS (0,01 M, pH 7,4) diatas es, dengan perbandingan volume PBS (mL) : berat jaringan (g) = 9:1. Homogenat yang terbentuk disentrifugasi selama 10 menit pada 10.000 g. Supernatan yang terbentuk dikumpulkan untuk digunakan pengujian segera. Supernatan dikumpulkan untuk pengujian.

C. Pelaksanaan Penentuan Kadar MDA

Penentuan kadar MDA mula-mula dibuat 4 tabung blank, standar, sampel, dan kontrol. Pada tabung blank ditambahkan etanol absolut dan reagen 1 dengan jumlah yang sama 0,1 mL, reagen 2 3 mL dan reagen 3 1 mL. Pada tabung standar ditambahkan reagen 4 (10 nmol/mL standard 1.5 mL x 2 vials) dan reagen 1 dengan jumlah yang sama 0,1 mL, reagen 2 3 mL dan reagen 3 1 mL. Pada tabung sampel ditambahkan homogenat ovarium dan reagen 1 dengan jumlah yang sama 0,1 mL, reagen 2 3 mL dan reagen 3 1 mL. Pada tabung kontrol ditambahkan homogenat ovarium dan reagen 1 dengan jumlah pengambilan sama 0,1 mL, reagen 2 3 mL dan 50% AAG 1 mL.

Larutan pada masing-masing tabung dihomogenkan kemudian ditutup menggunakan plastic wrap dan diberi lubang kecil dengan tusukan jarum. Seluruh tabung diinkubasi dalam *water bath* 95⁰C selama 45 menit dan tabung didinginkan dengan air mengalir. Tabung disentrifugasi selama 10 menit dengan 3.100 g dan dikumpulkan supernatannya. *Spectrophotometer* diseting 0 dengan aquabides kemudian diukur *optical density* pada 532 nm menggunakan kuvet diameter 1 cm.

3.5 Analisis Data

Data yang diperoleh dari kadar SOD dan MDA ovarium mencit infertil dilakukan uji homogenitas menggunakan uji *kolmogorv-smirnov* dan uji normalitas menggunakan *levene test*. Apabila data terdistribusi normal dan homogen, dilanjutkan dengan analisis *one way anova*. Apabila hasil diperoleh $F_{hitung} > F_{tabel}$ 5%, maka H_0 ditolak dan H_1 diterima dan dilakukan uji lanjut menggunakan uji DMRT (*Duncan Multiple Range Test*). Data diuji menggunakan aplikasi SPSS 25.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pengaruh Pemberian Nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* Terhadap Kadar Superoxide Dismutase (SOD) Ovarium Mencit Infertil

Superoksida dismutase (SOD) merupakan enzim antioksidan primer dalam tubuh yang berperan penting terhadap stress oksidatif. SOD secara efektif mendegradasi anion superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) yang selanjutnya diubah menjadi air dan oksigen oleh bantuan katalase dan glutathione peroksidase (GPx) (Younus, 2018). Enzim SOD terdapat di dalam sitosol dan mitokondria. Aktivitas SOD dapat digunakan sebagai indikator atau acuan pengukuran tingkat stress oksidatif dalam tubuh. Peningkatan jumlah radikal bebas akan mengakibatkan menurunnya kandungan antioksidan intrasel pada jaringan tubuh, sehingga diperlukan suplementasi antioksidan eksogen. Prinsip penentuan aktivitas antioksidan SOD yaitu mengetahui kemampuan SOD dalam mengkatalisis anion superoksida ke dalam molekular peroksida hidrogen dan oksigen (Irianti, 2017).

Pengukuran kadar enzim antioksidan SOD yang digunakan dalam penelitian adalah analisis kolorimetri menggunakan alat ukur *microplate reader*. Metode pengukuran dilakukan dengan Water Soluble Tetrazolium Salt (WST) 1, yang mana terdapat Xantine Oxidase (XO) sebagai penghasil peroksida. XO akan mengkatalisis reaksi WST-1 dengan anion superoksida untuk menghasilkan pewarna formazan yang larut air. Kadar SOD dapat dilihat dari pembentukan WST-1 menjadi WST-1 formazan yang berwarna kuning sampai oranye. Sejalan dengan

metode tersebut, Irianti (2017) menyebutkan bahwa aktivitas SOD diukur berdasarkan laju penghambatan reduksi ferisitokrom c oleh anion superoksida yang dihasilkan XO. Xantin akan teroksidasi menjadi asam urat, sedangkan anion superoksida yang terbentuk akan mereduksi ferisitokrom c. Reduksi ferisitokrom c kemudian diamati berdasarkan absorbansi pada alat ukur yang digunakan.

Pengukuran aktivitas SOD pada penelitian ini dilakukan pada mencit yang sudah diinduksi menggunakan cisplatin 5 mg/KgBB secara intraperitoneal. Pemberian cisplatin pada mencit dilakukan dengan tujuan efek gonadotoksik yang menyebabkan stress oksidatif sehingga memicu gangguan fungsi pada ovarium. Keadaan mencit pada penelitian ini telah dikonfirmasi dalam kategori *infertile reversible* yang ditunjukkan dengan ulas vagina selama tiga siklus estrus mengalami fase diestrus. Kemudian mencit diberi nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* secara oral sesuai dengan kelompok perlakuan.

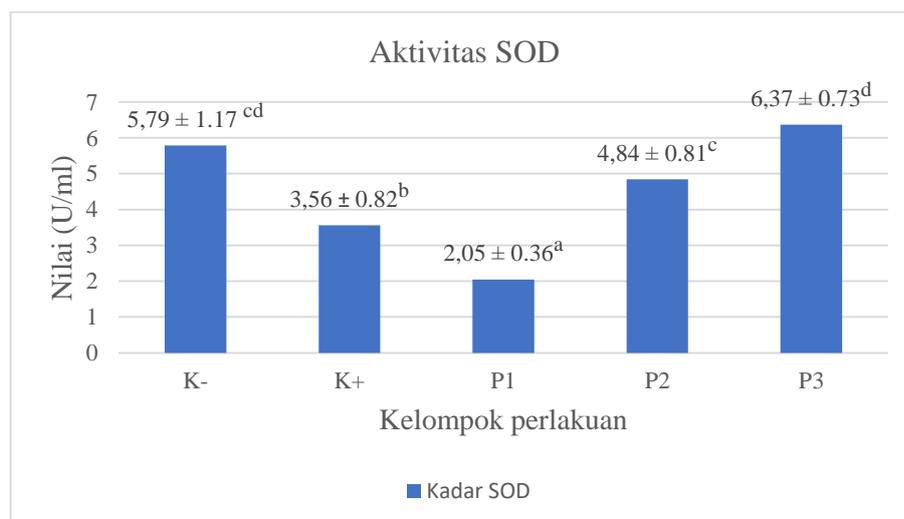
Data peningkatan kadar SOD kemudian diuji normalitasnya menggunakan Kolmogorov-Smirnov memiliki hasil 0.20 yang berarti signifikansi > 0.05 . Data yang diperoleh juga diuji homogenitas menggunakan Levene memiliki hasil 0.64 yang berarti signifikansi > 0.05 . Hasil tersebut menunjukkan bahwa data terdistribusi normal dan homogen. Selanjutnya data dilakukan uji ANOVA dengan taraf signifikansi 5% dan diperoleh nilai signifikan (p-value) 0.000 yang berarti < 0.05 . Hasil tersebut menunjukkan bahwa keputusan yang diambil adalah menolak hipotesa nol (H_0) dan menerima hipotesa satu (H_1) sebagaimana pada tabel 4.1 berikut ini:

Tabel 4.1 Ringkasan uji ANOVA pengaruh pemberian nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* terhadap kadar SOD ovarium mencit infertil.

	Sum of Square	df	Mean Square	F	Sig.
Between groups	60.602	5	15.150	22.325	.000
Within Groups	13.573	24	.679		
Total		29			

Keterangan: nilai signifikasi $p < 0.05$ menunjukkan keputusan yang diambil adalah menerima H_1 .

Hasil pada uji ANOVA yang menunjukkan bahwa H_1 diterima yang berarti ada perbedaan nilai kelompok perlakuan. Data kemudian diuji lanjut menggunakan *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) untuk mengetahui letak perbedaan antar perlakuan yang paling berpengaruh terhadap kadar SOD ovarium mencit infertile setelah pemberian nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus*. Berdasarkan hasil uji DMRT, diperoleh data sebagaimana pada gambar grafik 4.1 berikut ini:



Gambar 4.1 Nilai rata-rata aktifitas SOD ovarium mencit infertil setelah perlakuan nanopartikel ekstrak kombinasi *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus*.

Uji lanjut DMRT menunjukkan bahwa terjadi perbedaan yang nyata pada peningkatan kadar SOD ovarium mencit infertil yang diberi nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* antar setiap perlakuan. Kadar SOD semakin tinggi sesuai dengan dosis nanopartikel ekstrak kombinasi yang semakin tinggi. Pada gambar 4.1 dapat diketahui bahwa perlakuan kontrol positif berbeda nyata dengan perlakuan P1, P2, dan P3 dikarenakan memiliki notasi yang berbeda dan tidak sama dengan kelompok perlakuan lain. Perlakuan P1 (dosis nanopartikel kombinasi ekstrak 0 mg/KgBB) memiliki nilai kadar SOD lebih rendah dibandingkan kontrol, sedangkan perlakuan P2 (dosis nanopartikel kombinasi ekstrak 25 mg/KgBB) dan perlakuan P3 (dosis nanopartikel kombinasi ekstrak 25 mg/KgBB) memiliki nilai kadar SOD yang lebih tinggi.

Kadar aktivitas SOD ovarium mencit infertil pada perlakuan P2 dan P3 memiliki nilai lebih tinggi dibanding kontrol positif disebabkan oleh penggunaan sintesis nanopartikel pada ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus*. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian dosis nanopartikel kombinasi ekstrak yang lebih rendah, yaitu 25 mg/KgBB dan 50 mg/KgBB, memiliki efektifitas lebih baik dibandingkan dengan jamu subur kandungan 75 mg/KgBB. Secara tidak langsung hasil tersebut memberikan bukti ilmiah bahwa upaya saintifikasi dan standarisasi jamu herbal menggunakan teknologi nanopartikel mampu meningkatkan khasiat dari jamu herbal dengan dosis yang lebih rendah. Disamping itu, pemberian nanopartikel ekstrak tidak hanya dapat memperbaiki status antioksidan pada ovarium tetapi juga dapat *me-counter* atau melawan efek gonadotoxic dari Cisplatin, dengan kata lain dapat memperbaiki kondisi infertilitas.

Rekayasa nanopartikel pada ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* sebagai agen terapi infertilitas dalam dosis yang lebih kecil yaitu 50 mg/KgBB memiliki efektivitas peningkatan kadar SOD yang lebih baik dibandingkan kontrol positif yaitu jamu subur kandungan Jokotole 75 mg/KgBB. Mitchell *et al.* (2021) menegaskan bahwa sediaan obat yang disintesis dalam bentuk nanopartikel dapat meningkatkan potensi senyawa dari obat di dalam darah, baik dengan meningkatkan efektivitas dan kecepatan absorpsi, menghindari biodegradasi oleh enzim dalam sistem pencernaan, maupun modifikasi molekuler untuk meningkatkan absorpsi seluler. Selain itu, rekayasa nanopartikel pada ekstrak juga dapat meningkatkan konsentrasi obat dibagian tubuh tertentu secara spesifik seperti pada sel, jaringan, atau organ melalui sistem penghantaran obat tertarget. Tujuan utama pengembangan sistem penghantaran obat tertarget adalah untuk meningkatkan kontrol dosis dan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan pada organ non target. Suatu molekul obat sangat sulit mencapai tempat aksinya karena jaringan seluler yang kompleks pada suatu organisme, sehingga sistem penghantaran ini berfungsi untuk mengarahkan molekul obat mencapai sasaran yang diinginkan (Winarti, 2013).

Konsep sistem penghantaran obat tertarget dibedakan menjadi 2, yaitu tertarget pasif dan aktif. Penggunaan nanomaterial dengan nanocarier kitosan merupakan jenis penghantaran obat tertarget pasif. Sistem penghantaran obat tertarget pasif dilakukan dengan mendesain sifat fisika-kimia dari penghantarnya untuk meningkatkan konsentrasi senyawa obat pada lokasi aksi. Terdapat beberapa desain penghantar dalam penargetan pasif untuk mencapai stabilitas yaitu meliputi; ukuran, muatan permukaan, hidrofobisitas permukaan, sensitivitas pada pemicu,

dan aktivitas permukaan sehingga dapat mengatasi barrier anatomi, seluler, dan subseluler dalam penghantaran obat (Winarti, 2013).

Peningkatan kadar SOD pada ovarium mencit infertil terjadi karena nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* mampu mengatasi barrier biologis. Mekanisme nanopartikel ekstrak dalam mengatasi barrier biologis untuk keberhasilan penghantaran obat yaitu diawali dengan mekanisme penetrasi menembus epitel. Ukuran partikel yang sangat kecil menyebabkan ekstrak mampu dengan cepat terabsorpsi ke dalam aliran darah. Di dalam darah, nanopartikel ekstrak akan menargetkan sel imun, sehingga ekstrak memiliki navigasi distribusi menuju ke sel target. Selain itu, kemampuan nanopartikel dalam menembus barrier biologis dapat memodulasi penghantaran secara intraseluler melalui endositosis, masuknya senyawa ekstrak ke dalam sel menuju nukleus (Mitchell *et al.*, 2021).

Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa analisis PSA dan SEM karakteristik nanopartikel kombinasi ekstrak memiliki ukuran partikel kurang dari 1000 nm. Pada analisis PSA diperoleh distribusi ukuran partikel kisaran 300-1000 nm dan pada analisis SEM menunjukkan terdapat berbagai ukuran yang berkisar 400-500 nm (Mughtaromah *et al.*, 2020). Ukuran partikel tersebut jauh lebih kecil dibandingkan dengan ukuran membran sel pada hewan. Membran sel eukariotik termasuk mamalia, memiliki ukuran sebesar 10 mikrometer (μm). Kemudian, organel terbesar yaitu nukleus pada mamalia memiliki diameter rata-rata sekitar 6 μm (Albert *et al.*, 2002). Apabila ukuran tersebut dikonversikan, maka 1 μm sama dengan 1000 nm. Berdasarkan data tersebut, ukuran nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* pada penelitian ini dapat

memperluas kontak permukaan partikel yang kemudian dapat meningkatkan jumlah zat aktif yang terisolasi lebih mudah untuk diabsorpsi pada tingkat intraseluler. Zat aktif yang telah berhasil mencapai intraseluler akan melakukan mekanisme peningkatan SOD guna memperbaiki fungsi reproduksi pada ovarium mencit infertil.

Kandungan senyawa aktif pada ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* masing-masing memiliki potensi terhadap peningkatan kadar SOD ovarium mencit infertil. Senyawa alkaloid, flavonoid, dan triterpenoid yang diperoleh dari ekstrak tumbuhan sebagai antioksidan eksogen dapat meningkatkan pengaktifan NRF-2 (*Nuclear Factor Erythroid-2*) dalam sel. NRF-2 memainkan peran penting pada pengkodean gen untuk beberapa antioksidan yang terletak di sitoplasma. Pada keadaan basal, terjadinya stres oksidatif pada sel akan memicu perpindahan NRF-2 ke nukleus dan berikatan dengan ARE (*Antioxidant Response Elements*). ARE adalah promotor gen yang memproduksi enzim antioksidan endogen. Pengikatan antara NRF-2 dan ARE dalam nukleus akan menstimulasi lebih banyak sintesis protein enzim antioksidan endogen seperti SOD pada transkripsi dan translasi untuk melawan stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas (Yang *et al.*, 2020). Namun, berdasarkan penelitian lanjutan oleh Layal (2015) aktivasi NRF-2 juga dapat terjadi di dalam nukleus walaupun tidak terjadi stres oksidatif. Penelitian tersebut membuktikan adanya peningkatan ekspresi protein NRF-2 di dalam nukleus pada tahap transkripsi DNA akibat pemberian salah satu senyawa flavonoid, yaitu kuersetin.

Allium sativum dan keluarga bawang mengandung organosulfur yaitu alliin. Alliin dengan cepat akan menjadi allisin ketika dihancurkan secara mekanik.

Allisin dan turunannya akan dimetabolisme menjadi Alil metil sulfida (AMS). Bawang putih juga mengandung zat aktif allinase, enzim yang merupakan metabolit aktif dengan efek farmakologis sebagai antioksidan dan fungsi proteksi (Ourouadi *et al.*, 2016). Sebagai antioksidan, mekanisme allisin melawan ROS adalah dengan menurunkan regulasi enzim NOX (pengoksidasi NADPH). Allisin dapat secara langsung berinteraksi dalam mengurangi kerusakan seluler yang dihasilkan oleh berbagai peroksidase. Fungsi proteksi neuron dan organ oleh allisin dilakukan melalui pengaturan peradangan dan meningkatkan ekspresi NRF-2 (Nadeem *et al.*, 2022).

Rimpang temu-temuan, termasuk temu mangga (*Curcuma mangga*), memiliki senyawa khas yang kaya manfaat bagi kesehatan, yaitu kurkumin. Kurkumin memiliki kapasitas kuat untuk menetralkan molekul oksidatif intraseluler ditunjukkan dengan kemampuannya yang sangat baik dalam menembus bagian medium polar sel (Barzegar dan Ali, 2011). Kurkumin pada rimpang *Curcuma mangga* dapat dengan mudah mentransfer elektron atau menyumbangkan atom H dari dua gugus fenolik untuk menangkap radikal bebas. Kemampuan yang sangat baik oleh kurkumin dalam transfer elektron dikarenakan struktur dan gugusnya yang unik, termasuk β -diketon dan beberapa elektron yang memiliki kapasitas untuk berkonjugasi dengan dua cincin fenol. Semakin banyak gugus hidroksil yang terkandung dalam gugus fenol maka menunjukkan kemampuan antioksidan yang lebih baik. Oleh karena itu, kurkumin secara inheren merupakan senyawa lipofilik yang dapat dijadikan sebagai agen terapi antioksidan serta efektif untuk perlindungan ROS secara intraseluler di dalam sitoplasma (Barzegar dan Ali, 2011).

Zat aktif lain yang diyakini berperan sebagai penstimulasi kadar SOD meningkat yaitu senyawa khas α -asarone dan β -asarone pada jeringau (*Acorus calamus*). Dua senyawa khas tersebut mendominasi hasil isolasi metabolit sekunder pada jeringau (Sharma, 2020). Selain itu, *A. calamus* juga menjadi salah satu bahan dalam prasapalai, ramuan obat tradisional Thailand untuk mengobati dismenorea. Secara klinis jeringau adalah komponen minor dalam prasapalai yang mengandung asarone dan asaraldehida dengan aktivitas penghambatan cyclooxygenase (COX-1 dan COX-2) (Tangyuenyongwatana, 2014). Oleh karena itu, pemberian ekstrak jeringau secara oral dapat meredakan efek nyeri menstruasi dan melancarkan siklus menstruasi.

4.2 Pengaruh Pemberian Nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* Terhadap Kadar Malondialdehid Ovarium Mencit Infertil

Malondialdehid (MDA) merupakan biomarker yang telah lama dan sering digunakan dalam studi yang berkaitan dengan stres oksidatif dan sinyal redoks. Senyawa dialdehyde pada MDA merupakan produk akhir peroksidasi lipid dalam tubuh, melalui proses enzimatik atau non enzimatik. Peroksidasi lipid inilah yang menyebabkan kerusakan seluler dan sebagai indikasi terjadinya stress oksidatif. Konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel tinggi (Situmorang dan Zulham, 2020). Dalam tubuh manusia, MDA dapat dijumpai di plasma, serum, urin, sel, dan jaringan. Metode yang paling umum digunakan untuk menentukan kadar MDA dalam cairan biologis yaitu Thiobarbituric Acid (TBA). Metode ini banyak digunakan dalam studi klinis karena

prosedur sederhana, biaya rendah, dan mudah dimodifikasi sesuai kondisi analitis studi (Ayala, 2014).

Pengukuran kadar MDA yang digunakan dalam penelitian adalah analisis kolorimetri menggunakan alat ukur spektrofotometer. Metode pengukuran dilakukan dengan metode Thiobarbituric Acid (TBA). MDA pada katabolit lipid peroksida bereaksi dengan TBA dan menghasilkan senyawa berwarna merah yang memiliki absorbansi maksimum pada 532 nm. Sejalan dengan metode tersebut, menurut Ayala (2014) metode TBA banyak digunakan karena peroksidasi lipid asam lemak omega-3 dan omega-6 oleh radikal bebas mudah bereaksi dengan TBA. Uji TBA didasarkan pada reaktivitas TBA terhadap MDA yang akan membentuk ikatan kompleks TBA-MDA menghasilkan warna merah fluoresen kromogen. Uji ini pertama kali digunakan oleh ahli kimia pangan untuk mengevaluasi degradasi auto-oksidatif lemak dan minyak.

Pengukuran kadar pada penelitian ini dilakukan pada mencit yang sudah diinduksi menggunakan cisplatin 5 mg/KgBB secara intraperitoneal. Pemberian cisplatin pada mencit dilakukan dengan tujuan efek gonadotoksik yang menyebabkan stress oksidatif sehingga lipid peroksidasi pada ovarium juga meningkat. Keadaan mencit pada penelitian ini telah dikonfirmasi dalam kategori *infertile reversible* yang ditunjukkan dengan ulas vagina selama tiga siklus estrus mengalami fase diestrus. Kemudian mencit diberi nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* secara oral sesuai dengan kelompok perlakuan.

Data penurunan kadar MDA kemudian diuji normalitasnya menggunakan Kolmogorov-Smirnov memiliki hasil 0.20 yang berarti signifikansi > 0.05 . Data

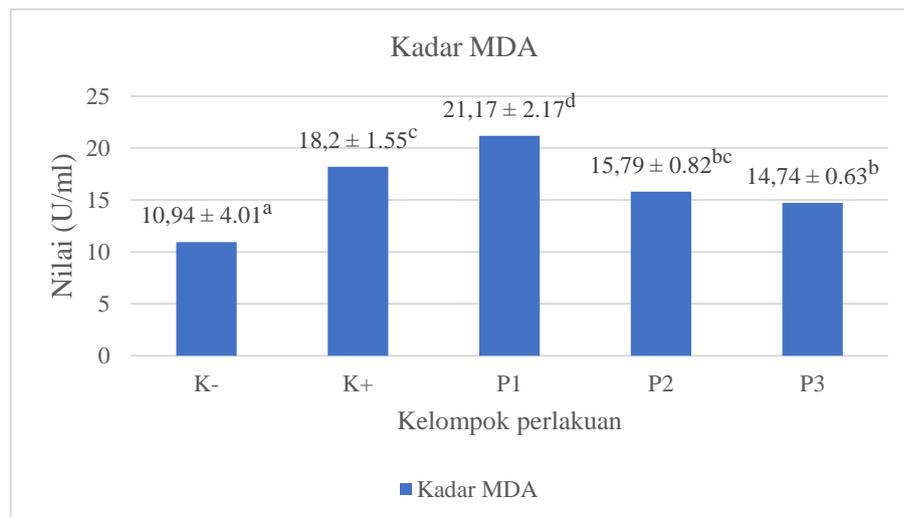
yang diperoleh juga diuji homogenitas menggunakan levene memiliki hasil 0.07 yang berarti signifikansi > 0.05 . Hasil tersebut menunjukkan bahwa data terdistribusi normal dan homogen. Selanjutnya data dilakukan uji ANOVA dengan taraf signifikansi 5% dan diperoleh nilai signifikan (p-value) 0.000 yang berarti < 0.05 (lampiran 2). Hal ini menunjukkan bahwa keputusan yang diambil adalah menolak hipotesa nol (H_0) dan menerima hipotesa satu (H_1) sebagaimana pada tabel 4.2 berikut ini:

Tabel 4.2 Ringkasan uji ANOVA pengaruh pemberian nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* terhadap kadar MDA ovarium mencit infertil.

	Sum of Square	df	Mean Square	F	Sig.
Between groups	293.741	5	73.368	15.076	.000
Within Groups	97.333	24	4.867		
Total		29			

Keterangan: nilai signifikansi $p < 0.05$ menunjukkan keputusan yang diambil adalah menerima H_1 .

Hasil pada uji ANOVA yang menunjukkan bahwa H_1 diterima yang berarti ada perbedaan nilai kelompok perlakuan. Data kemudian diuji lanjut menggunakan *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) untuk mengetahui letak perbedaan antar perlakuan yang paling berpengaruh terhadap kadar MDA ovarium mencit infertile setelah pemberian nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus*. Berdasarkan hasil uji DMRT, diperoleh data sebagaimana pada gambar grafik 4.2 berikut ini:



Gambar 4.2 Nilai rata-rata kadar MDA ovarium mencit infertil setelah perlakuan nanopartikel ekstrak kombinasi *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus*.

Uji lanjut DMRT menunjukkan bahwa terjadi perbedaan yang nyata pada penurunan kadar MDA ovarium mencit infertile yang diberi nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* antar setiap perlakuan. Kadar MDA semakin rendah pada dosis nanopartikel ekstrak kombinasi yang semakin tinggi. Dari gambar 4.2 dapat diketahui bahwa perlakuan kontrol negatif berbeda nyata dengan perlakuan P1 dikarenakan memiliki notasi yang berbeda dan tidak sama dengan kelompok perlakuan lain. Perlakuan P1 (dosis nanopartikel kombinasi ekstrak 0 mg/KgBB) memiliki nilai kadar MDA tertinggi dibandingkan kontrol, sedangkan perlakuan P2 (dosis nanopartikel kombinasi ekstrak 25 mg/KgBB) dan perlakuan P3 (dosis nanopartikel kombinasi ekstrak 25 mg/KgBB) memiliki nilai kadar MDA yang lebih rendah.

Kadar MDA yang tinggi dalam tubuh terjadi karena ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Apabila kadar MDA terus mengalami kenaikan, maka stress oksidatif akan mempengaruhi pembentukan ATP dalam mitokondria

yang menimbulkan kerusakan seluler (Situmorang dan Zulham, 2020). Penurunan kadar MDA dapat terjadi dengan adanya suplementasi antioksidan eksogen seperti nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma manga*, dan *Acorus calamus*. Ketiga tumbuhan tersebut memiliki kandungan senyawa aktif flavonoid, alkaloid, dan terpenoid yang berpotensi sebagai agen antioksidan dalam terapi infertilitas. Tentunya kadar MDA dalam ovarium tidak hanya efek dari manfaat ekstrak saja, tetapi juga didukung oleh bentuk nanopartikel dari ekstrak tersebut.

Rekayasa nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma manga*, dan *Acorus calamus* pada penelitian ini dapat disebut sebagai aplikasi nanoantioksidan. Nanoantioksidan merupakan bentuk pengembangan senyawa antioksidan yang inovatif dengan meningkatkan potensi senyawa antioksidan konvensional. Potensi penggunaan nanoantioksidan telah digunakan pada beberapa aplikasi biomedis, seperti pengobatan penyakit autoimun dan metabolik, penyembuhan luka, terapi tumor, pengiriman obat, editing genom, dan theranostik (Omran dan Khwang, 2021). Mekanisme nanoantioksidan sebagai platform *radical scavenging* terjadi melalui sistem penghantaran obat tertarget ke lokasi yang mengalami kerusakan seluler.

Mekanisme yang dilalui yaitu dengan sistem penghantaran obat yang mentargetkan sel-sel endotel vascular. Dengan begitu, stres oksidatif ditingkatkan seluler dapat diperbaiki oleh nanopartikel antioksidan yang kemudian dapat mencegah perubahan struktural pada jaringan organ (Barzegar *et al*, 2021). Ukuran partikel ekstrak yang sangat kecil, yaitu kurang dari 1000 nm, memudahkan penetrasi melewati epitel barrier. Nanopartikel antioksidan kemudian masuk ke dalam sirkulasi darah dan secara spesifik menghambat kerusakan oksidatif pada sel

target. Senyawa yang berhasil dilepas ke dalam nuklues sel target kemudian merangsang pelepasan enzim SOD dan CAT untuk menetralsir radikal bebas (Mitchell *et al.*, 2021).

Penggunaan nanopartikel pada sistem penghantaran obat pada penelitian ini dinilai memiliki hasil yang sangat menjanjikan. Perlakuan terbaik yang menunjukkan hasil degradasi produksi lipid peroksidase terbesar adalah pada kelompok perlakuan menggunakan nanopartikel. Hal ini ditandai dengan perlakuan kontrol positif menggunakan jamu subur kandungan dosis 75 mg/KgBB memiliki hasil yang tidak lebih baik dalam menurunkan kadar MDA pada ovarium mencit infertil dibanding perlakuan nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma manga*, dan *Acorus calamus* dosis 50 mg/KgBB. Dengan demikian, dapat dibuktikan bahwa penggunaan nanopartikel dapat mengurangi dosis pada obat tanpa mengurangi efektifitasnya, alih-alih meningkatkan aktivitas senyawa pada ekstrak.

Quercetin merupakan salah satu jenis kandungan bioaktif flavonoid yang paling banyak ditemui pada tumbuhan. Quercetin memiliki fungsi proteksi terhadap ovarium dengan meningkatkan aktivitas intraseluler mitokondria. Mekanisme proteksi tersebut diakibatkan oleh meningkatnya aktivitas NRF2, SOD, CAT, glutathione synthetase (GSS), GSH, dan glutathione peroxidase (GPx). Quercetin juga mengurangi produksi ROS dan tingkat MDA sehingga mampu menghambat stres oksidatif. Jalur sinyal caspase anti-apoptosis dan inflamasi oleh TLR/NF-kB juga dapat dihambat oleh quercetin (Yang *et al.*, 2020).

Mekanisme alkaloid sebagai antioksidan yaitu mampu mengurangi pembentukan radikal bebas baru dengan cara memutus reaksi berantai dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. Pemutusan reaksi radikal bebas

berantai oleh alkaloid dengan cara mendonorkan atom H pada radikal bebas. Begitu juga dengan terpenoid. Terpenoid merupakan senyawa aktif yang termasuk dalam jenis antioksidan lipofilik. Terpenoid diklasifikasikan berdasarkan jumlah atom karbon yang ada dalam strukturnya (Lamponi, 2021). Pada *Acorus calamus* memiliki jenis monoterpenoid (C10), seskuiterpenoid (C15), dan triterpenoid (C30). Sifat farmakologis dari triterpenoid adalah efektif sebagai pencegah kanker dan patologi lainnya dan dikaitkan dengan beberapa mekanisme, termasuk antioksidan, anti-inflamasi dan regulasi siklus sel, serta regulasi epigenetik atau epigenomik (Sharma, 2020).

Allium sativum, *Curcuma manga*, dan *Acorus calamus* juga memiliki senyawa khas yang secara ilmiah memiliki peran dalam perbaikan fungsi saluran reproduksi. Pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) dalam studi laboratorium Jafari *et al.* (2021) pada ovarium tikus yang mengalami hiperkolesterolemia, diketahui dapat menekan nilai MDA. Terapi menggunakan kurkumin diketahui memberikan efek perbaikan fungsi ovarium. Kurkumin mampu mengaktivasi NRF-2 yang dapat meningkatkan produksi antioksidan dan enzim-enzim detoksifikasi termasuk SOD dalam sel, sekaligus mengurangi produksi ROS dan kadar MDA. Kurkumin juga dapat menurunkan kadar anti-apoptosis caspase-3 dan -9 serta menurunkan kadar TNF- α , IL-6, dan CRP (Yang *et al.*, 2020). Pada studi laboratorium (Bains *et al.*, 2005) suplementasi ekstrak etanol *Acorus calamus* memberikan respon yang positif yaitu adanya peningkatan kadar antioksidan SOD, CAT dan GPx serta penurunan kadar MDA pada hewan coba yang mengalami nefrotoksisitas.

Penurunan kadar MDA pada ovarium mencit infertile pada penelitian ini tidak hanya sebatas memperbaiki status antioksidan dalam menetralkan stres oksidatif. Nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* juga dapat *counter* atau melawan efek gonadotoksik dari Cisplatin, sehingga dapat memperbaiki kondisi infertilitas yang *reversible*. Sejalan dengan kadar MDA yang menurun, pemberian ekstrak pada beberapa penelitian dapat meningkatkan jumlah folikel ovarium pada berbagai tahap perkembangan, perbaikan penampilan histologis oosit, serta kadar estrogen dan progesteron yang meningkat. Selain itu terjadinya folikel atretik, perdarahan di sekitar korpus luteum, dan kongesti vaskular di stroma dapat berkurang (Aktas *et al.*, 2012; Mohammadi *et al.*, 2017; Melekoglu *et al.*, 2018). Pemberian ekstrak juga diketahui tidak memberikan efek negatif dibandingkan dengan atorvastatin pada studi Jafari *et al* (2021). Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan obat sintetis bergantung pada dosis karena terdapat efek buruk pada organ lain sehingga penggunaan obat herbal ekstrak dinilai lebih baik dalam terapi infertilitas.

4.3 Kajian Al-Qur'an dan Hadits Terkait Hasil Penelitian

Hasil penelitian terkait pengaruh nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* terhadap kadar superoxide dismutase dan malondialdehid ovarium mencit infertil dapat dikatakan sesuai dengan pengobatan yang dibutuhkan untuk memperbaiki gangguan fungsi reproduksi. Pada dasarnya, kombinasi ketiga ekstrak tersebut memiliki kandungan yang dapat melawan radikal bebas melalui mekanisme aktivasi NRF-2 yang berperan dalam pengkodean gen antioksidan (Yang *et al*, 2020). Bersamaan dengan hal tersebut, bentuk nanopartikel pada ekstrak juga memberikan efektifitas yang lebih baik dibanding bentuk ekstrak

biasa dalam mekanisme penghantaran obat. Ukuran partikel yang sangat kecil memudahkan ekstrak untuk masuk kedalam pembuluh hingga ke dalam nuklues sel target untuk melakukan mekanisme *radical scavenging* (Mitchell *et al.*, 2021).

Penggunaan tumbuhan sebagai bahan obat sesungguhnya dianjurkan dalam Islam. Allah ﷻ telah menyebutkan dalam al-Qur'an sebagai perumpamaan untuk menyampaikan suatu hikmah, yakni pada QS: Asy-Syu'ara [26]: 7.

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ۝

Artinya: “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (QS: Asy-Syu'ara [26]: 7).

Tafsir ayat ini menurut al-Qurthubi dalam kitab *al-jami' li ahkam al-quran* (2008) adalah Allah ﷻ memperingatkan manusia akan keagungan dan kekuasaan-Nya sehingga hanya Allah yang berhak untuk disembah. Bukti Maha Kuasa Allah atas segala sesuatu adalah segala sesuatu yang tumbuh dimuka bumi adalah mulia, unggul, dan dapat dimanfaatkan. Begitu pula pada tafsir An-Nuur, pada ayat ini Allah menjelaskan Maha Kuasa-Nya dapat menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan beraneka ragam baik bentuknya dan rupanya, hingga Allah dapat menumbuhkan tumbuhan dari tanah yang kering. Dalam penciptaan tumbuhan tersebut terdapat tanda yang besar dan pelajaran yang tinggi (Ash Shiddieqy, 2000). Tumbuhan memiliki kebaikan atau manfaatnya masing-masing dan kebaikan serta manfaat tersebutlah yang perlu diperhatikan oleh manusia. Salah satu bentuk beriman atas kekuasaan Allah dalam menciptakan tumbuh-tumbuhan yakni menjadikannya sebagai obat dan pemelihara kesehatan.

Tumbuhan bawang putih, temu mangga, dan jeringau dalam penelitian ini sangat diperhatikan manfaatnya. Kombinasi ekstrak dari ketiga tanaman tersebut

diketahui memiliki memiliki tingkat antioksidan aktif. Kandungan fitokimia dalam tumbuhan tersebut dapat penghambatan aktivitas radikal bebas yang disebabkan oleh cisplatin sebagai agen induksi infertilitas (Muchtaromah *et al.*, 2017). Sehingga kemudian pada penelitian ini aktivitas antioksidan dari kombinasi ekstrak tanaman tersebut dimanfaatkan sebagai obat herbal yang kemudian disintesis dalam bentuk nanopartikel untuk meningkatkan efektifitas terapi terhadap infertilitas.

Mengingat segala sesuatu berjalan sesuai ketetapan Allah ﷻ maka mekanisme antioksidan dalam tubuh merupakan ketetapan yang telah Allah berikan, sebagaimana dalam QS. Al-A'la [87]: 2-3.

الَّذِي خَلَقَ فَسَوَّىٰ ۖ وَالَّذِي قَدَّرَ فَهَدَىٰ ۖ

Artinya: “Yang telah menciptakan, lalu membentuk dengan seimbang. Dan yang telah mengatur lalu Dia memberi petunjuk” (QS. Al-A'la [87]: 2-3).

Makna dari penggalan surat Al-A'la ayat 2-3 tersebut menurut tafsir Al misbah, merupakan penjelasan sekaligus argumentasi tentang kemahatinggian Allah ﷻ. Kemahatinggian Allah adalah Dia yang menciptakan semua makhluk dan menyempurnakan ciptaan-Nya dan juga menentukan kadar masing-masing serta memberi petunjuk. Atas kuasa-Nya tersebut pula segala makhluk dapat melaksanakan fungsi dan peranan yang dituntut darinya dalam rangka tujuan penciptaannya (Shihab, 2002). Sejalan dengan hal tersebut, dalam tafsir An-Nuur, Allah ﷻ telah mengukur dan menentukan jangka-jangka segala sesuatu hingga setiap makhluk dapat memberikan manfaat kepada makhluk yang lain. Allah telah menakdirkan langit dan bumi beserta segala isinya, baik yang tampak di permukaan bumi maupun yang tersimpan di dalam pertunya. Segalanya telah diatur denganimbang dan sedemikian rupa baiknya. Takdir Allah melekat pada alam semesta,

begitupula melekat pada diri setiap manusia. Mustahil setelah alam Dia jadikan, lalu ditinggalkannya kalau tak teratur (Ash Shiddieqy, 2000).

Keseimbangan dan ketetapan sebagaimana makna pada QS. Al-A'la [87]: 2-3 dari sisi biologi dapat diresapi melalui fenomena mekanisme pertahanan fisiologis tubuh terhadap serangan radikal bebas. Di dalam tubuh memiliki suatu sistem antioksidan yang terorganisir, baik antioksidan enzimatik maupun antioksidan nonenzimatik. Kadar-kadar enzim antioksidan telah Allah tetapkan dengan sedemikian rupa agar tubuh tetap dalam kondisi homeostasis. Pada organ reproduksi yang sehat terdapat keseimbangan antara oksidan atau radikal bebas dengan antioksidan dalam sel. Antioksidan akan bekerja secara sinergis meredam efek buruk yang ditimbulkan oleh radikal bebas. Oleh karena itu, kadar SOD dan MDA dalam ovarium yang seimbang sangat diperlukan agar tidak terjadi gangguan reproduksi yang disebut dengan infertilitas (Palupi *et al.*, 2019).

Konsep kesesuaian obat terhadap pemulihan penyakit dalam kajian sains juga selaras dengan hadits Nabi Muhammad ﷺ dalam HR. Muslim No.4084.

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya: “Setiap penyakit pasti ada obatnya, apabila penyakit tersebut telah bertemu dengan obatnya maka penyakit itu akan sembuh dengan seizin Allah, Tuhan Yang Maha Perkasa lagi Maha Agung” (HR. Muslim No. 4048).

Hikmah yang dapat diambil berdasarkan sabda Nabi Muhammad ﷺ dalam HR. Muslim No.4084 menurut Abdurrahman Ali Bassam (2002) adalah manusia perlu mengupayakan pencarian obat sebagai perantara kesembuhan dari penyakit yang dideritanya. Sebab setiap keberadaan suatu penyakit telah terdapat penawar atau obatnya juga, seperti halnya infertilitas. Infertilitas yang bersifat

reversible tentunya memiliki kesempatan untuk mendapat perbaikan fungsi organ reproduksi setelah pengobatan, namun perlu diketahui bahwa semua hasil tergantung pada ketetapan-Nya. Apabila Allah ﷻ belum menghendaki untuk sembuh maka terjadilah, begitupula apabila Allah ﷻ menghendaki untuk sembuh seketika maka terjadilah. Sesungguhnya apapun hasil yang diperoleh atas pemberian nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* terhadap peningkatan kadar antioksidan SOD dan penurunan MDA dalam ovarium mencit infertil tentu tidak lepas dari kehendak-Nya.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah:

1. Ada pengaruh pemberian nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* terhadap kadar superoxide dismutase (SOD) ovarium mencit infertil, yaitu berupa peningkatan kadar SOD. Nilai SOD tertinggi pada perlakuan P3 dengan dosis 50 mg/KgBB.
2. Ada pengaruh pemberian nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus* terhadap kadar malondialdehid (MDA) ovarium mencit infertil, yaitu berupa penurunan. Nilai MDA terendah pada perlakuan P3 dengan dosis 50 mg/KgBB.

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian adalah baiknya dilakukan perpanjangan waktu pada penelitian selanjutnya, yakni lebih dari 3 siklus estrus. Hal ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas kronik dari nanopartikel ekstrak apabila diberikan dalam jangka waktu lebih panjang dan untuk menetapkan tingkat dosis yang tidak menimbulkan efek toksik. Selain itu, baiknya pada penelitian berikutnya dilakukan uji ekspresi gen caspase-3 untuk mengetahui seberapa besar aktivitas kematian sel yang dapat diperbaiki oleh nanopartikel ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga* dan *Acorus calamus*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdurrahman Ali Bassam, A. (2002). *Syarah Hadits Pilihan Bukhari Muslim*. Jakarta: PT Darul Falah.
- Abirami. (2014). Herbal Nanoparticle For Anticancer Potential - A Review. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical*, 3(8), 2123-1232.
- Aktas, C., Kanter, M., and Kocak, Z. (2012). Antiapoptotic and Proliferative Activity of Curcumin on Ovarian Follicles in Mice Exposed to Whole Body Ionizing Radiation. *Toxicol. Ind. Health*. 28 (9), 852–863.
- Akuna, G., Nwafor, J., & Egwu, O. A. (2017). Cisplatin-Induced Ovarian Cytotoxicity and The Modulatin Role of Aqueous ZestExtract of Citrus limonium (AZECL) in Rat Models. *J. Trad. Med. Clin. Natur*, 6, 1-7.
- Alberts, B., Johnson A., Lewis J., Robert K., Wlater P. (2002). *Molecular Biology of The Cell* (4th ed). New York: Garland Science. 197.
- Al-Maraghi, Ahmad M. (1993). *Tafsir Al-Maraghi*. Terjemahan Bahrun Abu Bakar. Semarang: Karya Toha Putra.
- Altuner, D., Gulaboglu, M., & Yapca, O. (2013). The Effect of Mirtazapine on Cisplatin-Induced Oxidative Damage and Infertility in Rat Ovaries. *Scientific World Journal*, 1-6.
- Al-Qurthubi, Syekh Imam. (2008). *Tafsir Al-Qurthubi dalam Al Jami' Li Ahkam Al-Qur'an*, terjemahan Muhyiddin Mashridha. Jakarta Selatan: Pustaka Azzam.
- Ash Shiddieqy, Teungku Muhammad Hasbi. (2000). *Tafsir Al-Qur'anul Majid An-Nuur*. Semarang: Pustaka Rizki Putra.
- Arista, V. 2012. *Jamu Subur Kandungan*. <http://www.jamujokotole.co.id> . Diakses tanggal 12 Februari 2022
- Avadhani, M. N., Selvaraj, C. I., Rajasekharan, P. E., Rao, V. K., Munirajappa, H., & Tharachand, C. (2016). Genetic DIversity Analysis and Chemical Profiling of Indian Acorus calamus Accessions from SOuth and North-East India. *Indian Journal of Biothechnology*, 4, 560-567.
- Ayala, A., Munoz, M., & Arguelles, S. (2014). Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-30.
- Badan Litbang & Diklat Kementrian Agama RI (Kemenag RI). (2011). *Tafsir Ilmi: Tumbuhan Dalam Perspektif Al-Qur'an dan Sains*. Jakarta: Lajnah Pentashihan Mushaf Al-Qur'an.
- Bains, J. S., Dhuna, V., Kamboj, S., Nijjar, K., & Agrewala, J. (2005). Novel Lectins from Rhizomes of Two Acorus species with Mitogenic Activity and Inhibitory Potential Towards Murine Cancer Cell Lines. *International Immupharmacology*, 5(9), 1470-1478.
- Bansod, S., Kageyama, R., & Ohtsuka. (2017). Hes 5 Regulates The Transition Timing of Neurogenesis and Gliogenesis in Mammalian Neocortical Development. *Development*, 144, 3156-3167.
- Barzegar, A., & Movahedi, A. (2011). Intracellular ROS Protection Efficiency and Free Radical-Scavenging Activity of Curcumin. *Plos One*, 6(10), 1-6.

- Barzegar, S., Kojabad, A., & Shabestari, R. (2021). Use of Antioxidant Nanoparticles to Reduce Oxidative Stress in Blood Storage. *Biotechnol Appl Biochem*, 1-11.
- Cooper, D. L., Conder, C. M., & Harirforoosh, S. (2014). Nanoparticle in Drug Delivery: MEchanism of Action, Formulation, and Clinical Application Towards Reproduction in Drug-associated Nephrotoxicity. *Expert Opinion in Drug Delivery*.
- Debnath, S., Kumar, R. S., & Babu, M. N. (2011). Ionotropic Gelation - A Novel Method to Prepare Chitosan Nanoparticles. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 4(4), 492-495.
- Dewardari. (2013). Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Sirih Merah (Piper Crocatum). *Jurnal Pascapanen*, 10(2), 58-65.
- Djuwanto, T., Bayuaji, H., & Permadi, W. (2012). *Step By Step Penanganan Kelainan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Dalam Praktik Sehari-Hari*. Jakarta: Sagung Seto.
- Du, L., Li, J., Chen, C., & Liu, Y. (2014). Nanocarrier: A Potential Tool for Future Antioxidant Therapy. *Free Radical Research*, 48(9), 1061-1069.
- Gusmani, Yusron, M., & Januwati, M. (2004). Teknologi Perbanyakan Benih Sumber Temu Mangga. *Perkembangan Teknologi TRO*, 16, 52-57.
- Hamka. (2015). *Tafsir Al-Azhar*. Jakarta: Gema Insani.
- Hanafiah, K. A. (2009). *Rancangan Percobaan: Teori dan Aplikasi*. Jakarta Utara: Raja Grafindo Persada.
- Hanutami, B., & Budiman, A. (2015). Review Artikel: Penggunaan Teknologi Nano Pada Formulasi Obat Herbal. *Farmaka*, 15(2), 29-31.
- Imam, H., Riaz, Z., Azhar, M., Sofi, G., & Hussain, A. (2013). Sweet Flag (Acorus calamus Linn.): An Incredible Medicinal Herb. *International Journal of Green Pharmacy*, 7(4), 288.
- Imtihani, H. N., Wahyuono, R. A., & Permatasari, S. N. (2020). *Biopolimer Kitosan Dan Penggunaannya Dalam Formulasi Obat*. Gresik: Graniti.
- Indarwati, I., Hastuti, U. R., & Dewi, Y. L. (2017). Analysis of Factors Influencing Female Infertility. *Journal of Maternal and Child Health*, 2(2), 150-161.
- Irianti, T. T., Sugiyanto, Nuranto, S., & Kuswandi, M. (2017). *Antioksidan*. Yogyakarta: UGM Press.
- ITIS. *Integrated Taxonomic Information System*. Diakses melalui <https://www.itis.gov/>
- Jafari, S., Farokhi, F., & Sadeghi, A. (2021). Comparative Effects of Garlic (*Allium sativum*) Powder and Atorvastatin in Female Reproductive System of Hypercholesterolemic Rats: A Histological and Biochemical Evaluation. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*, 23(3), 131-138.
- Kartika, A. A., Siregar, H. C., & Fuah, A. M. (2013). Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (*Rattus norvegicus*) dan Mencit (*Mus musculus*) di Fakultas Peternakan IPB. *Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan*, 1(3), 147-154.
- Katno. (2008). *Tingkat Manfaat, Keamanan dan Efektivitas Tanaman Obat dan Obat Tradisional*. Karanganyar: Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional Balitbangkes Depkes RI.
- Kemenag RI. 2019. *Tafsir Ringkas Al-Qur'an Al-Karim*. Lajnah Pentashihan Mushaf Al-Qur'an Badan Litbang Dan Diklat Kementerian Agama RI.

- Lamponi, S. (2021). The importance of Structural and Functional Analysis of Extract in Plant. *Plants*, 10, 1-4.
- Loyal K. (2015). Efek Proteksi Kuersetin Terhadap Ginjal Tikus Model Penyakit Ginjal Kronik Melalui Jalur Nuclear Factor-erythroid-2 Related Factor 2 (nrf2). Universitas Indonesia.
- Lestari, T. D., & Ismudiono. (2014). *Ilmu Reproduksi Hewan Ternak*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Malek, S. N., Lee, G. S., Hong, S. L., Yaacob, H., Wahab, N. A., Weber, J. F., & Shah, S. A. (2011). Phytochemical and Cytotoxic Investigations of Curcuma mangga Rhizomes. *Molecules*, 16, 4539-4548.
- Mamta, S., & Jyoti, S. (2012). Phytochemical SCreening of Acorus Calamus and Lantana Camara. *nternational Research Journal of Pharmacy*, 3(5), 324-326.
- Maryam, S., & Martiningsih. (2020). Antioxidant Activity and Total Fenol Content White Saffron (Curcuma mangga Val). *IOP Conf. Series Materials Science and Engineering*, 1-7.
- Melekoglu, R., Ciftci, O., Eraslan, S., Cetin, A., and Basak, N. (2018). Beneficial Effects of Curcumin and Capsaicin on Cyclophosphamide-induced premature Ovarian Failure in A Rat Model. *J. Ovarian Res.* 11 (1), 33.
- Mitchell, M., Billingsley, M., Haley, R., Wechsler, M., Peppas, N., & Langer Robert. (2021). Engineering Precision Nanoparticles for Drug Delivery. *Drug Discovery*, 20, 101-124
- Mohammadi, S., Kayedpoor, P., Karimzadeh-Bardei, L., and Nabiuni, M. (2017). The effect of curcumin on TNF- α , IL-6 and CRP expression in a model of polycystic ovary syndrome as an inflammation state. *J. Reprod. Infertil.* 18 (4), 352–360.
- Moulia, M. N., Syarief, R., Iriani, E. S., Kusumani, H. D., & Suyatma, N. E. (2018). Antimikroba Ekstrak Bawang Putih. *Pangan*, 27(1), 55-66.
- Muchtaromah, B., Ahmad, M., Sabdoningrum, E. K., Afifah, Y. M., & Azzahra, V. L. (2017). Phytochemicals, Antioxidant and Antifungal Properties of Acorus calamus, Curcuma mangga, and Allium sativum. *The Veterinary Medicine International Conference*, 12(3), 93-104.
- Muctaromah, B., Ahmad, M., Hasan, M., & Wahyudi, D. (2017). Antioxidant and Antifungal Activity of Jeringau (Acorus calamus L.) Extract in Some Organic Solvents in Vitro. *El Hayah*, 6(3), 70-78.
- Muchtaromah, B., Hayati, A., & Agustina, E. (2019). Phytochemical Screening and Antibacteria Activity of Acorus Calamus L. Extract. *Jurnal Biodjati*, 4(1), 68-78.
- Muchtaromah, B., Savitri, E. S., Fauziyah, A. N., Basyaruddin, M., Safitri, E., Putra, W. E., & Andriani, J. (2020). Evaluating the Effect of Polyherbal Extract of Allium sativum, Curcuma mangga, and Acorus calamus on Immunomodulation and Ovarian Activity in Cisplatin-Induced Rats. *Systematic Review in Pharmacy*, 11(7), 485-489.
- Muchtaromah, B., Wahyudi, D., Ahmad, M., & Annisa, R. (2020). Nanoparticle Characterization of Allium sativum, Curcuma mangga, and Acorus calamus as a Basic of Nanotechnology on Jamu Subur Kandungan Madura. *Pharmacognosy Journal*, 12(5), 1152-1159.

- Muchtaromah, B., Lailiyah, A., Aini, S., Romaidi, Sharmin, T., Fadholly, A., & Sabdoningrum, E. (2020). Effect of *Allium sativum*, *Curcuma mangga* and *Acorus calamus* Combination on the Uterus and Hormonal Profile in Rat Induced by Cisplatin. *Research J. Pharm. and Tech*, 13(11), 5438-5442.
- Muchtaromah, B., Muti'ah, R., Yasmalasari, D., Mardiyana, P., Sharmin, T., & Fadholly, A. (2020). Efficacy of *Allium sativum*, *Curcuma mangga* and *Acorus calamus* Extract Combination on Rat Fertility. *Pharmacognosy Journal*, 12(1), 197-203.
- Muchtaromah, B., Lailiyah, A., Aini, S., Romaidi, Sharmin, T., Fadholly, A., & Sabdoningrum, E. (2020). Effect of *Allium sativum*, *Curcuma mangga* and *Acorus calamus* Combination on the Uterus and Hormonal Profile in Rat Induced by Cisplatin. *Research J. Pharm. and Tech*, 13(11), 5438-5442.
- Muchtaromah, B., Muti'ah, R., Yasmalasari, D., Mardiyana, P., Sharmin, T., & Fadholly, A. (2020). Efficacy of *Allium sativum*, *Curcuma mangga* and *Acorus calamus* Extract Combination on Rat Fertility. *Pharmacognosy Journal*, 12(1), 197-203.
- Muflih, A. (2013). *Pengobatan Dalam Islam*. Tesis. Program Pascasarjana. UIN Alauddin Makassar.
- Mulyani, S., Nugraheni, N. D., Sari, H. M., & Siswondo, A. Z. (2013). Macroscopy, Microscopy, Phytochemical Identity Of *C. Mangga*, *C. Zedoria*, and *K. Rotunda* Rhizome. *Traditional Medicine Journal*, 18(2), 67-74.
- Nadeem, M., Kazmi, I., Ullah, I., Muhammad, K., & Anwar, F. (2022). Allicin, an Antioxidant and Neuroprotective Agent, Ameliorates Cognitive Impairment. *Antioxidants*, 11(1), 1-19.
- Oktarina, A., Abadi, A., & Bachsin, R. (2014). *Faktor-Faktor Yang Memengaruhi Infertilitas Pada Wanita Di Klinik Fertilitas Endokrinologi Reproduksi*. Palembang: Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
- Omran, B., & Baek, K. (2021). Nanoantioxidants: Pioneer Types, Advantages, Limitations, and Future Insights. *Molecules*, 26, 1-37
- Ourouadi, S., Moumene, H., Zaki, N., Boulli, A.-A., Ouattmane, A., & Hasib, A. (2016). Garlic (*Allium sativum*): A Source of Multiple Nutraceutical and Functional Components (Review). *Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences*, 7(1), 09-21.
- Pakki, Ermina, Semarheni, Aisyah, F., Ismail, & Syarfina, S. (2016). Formulasi Nanopartikel Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherin americana* (Aubl) Merr) Dengan Variasi Konsentrasi Kitosan-Tripolifosfat (TPP). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 3(4), 15-19.
- Palupi, N. D., Nurdiana, & Hastuti, N. A. (2020). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Brokoli (*Brassica oleracea*) terhadap Kadar Superoxide Dismutase (SOD) Ovarium Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Dipapar Monosodium Glutamat (MSG). *Journal of Issues in Midwifery*, 4(2), 74-81.
- Parki, A., Chaubey, P., Prakash, O., Kumar, R., & Pant, A. K. (2019). Chemical Composition and Antioxidant Activity of *Acorus calamus* L. Accessions from Different Altitudes of Uttarakhand Himalayas. *Journal of Herbal Drug*, 9(4), 171-178.
- Pujimulyani, D., Yulianto, W. A., Setyowati, A., Arumwardana, S., Kusuma, H. S., Sholihah, I. A., & Maruf, A. (2020). Hypoglycemic Activity of *Curcuma*

- mangga Val. Extract via Modulation of GLUT4 and PPAR- γ mRNA Expression in 3T3-L1 Adipocytes. *Journal of Experimental Pharmacology*, 12.
- Putri, A. I., Sundaryono, A., & Candra, N. (2018). Karakterisasi Nanopartikel Kitosan EKstrak Daun Ubijalar (*Ipomoea batatas* L.) Menggunakan Metode Gelasi Ionik. *Alotrop Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*, 2(2), 203-207.
- Quthb, S. (2002). *Tafsir Fi Zhilail Qur'an Penerjemah As'ad Yasin*. Jakarta: Gema Insani.
- Ramirez, D. A., Locatelli, D. A., Gonzalez, R. E., & Cavagnaro, P. F. (2017). 2017. *Analytical Methods for Bioactive Sulfur Compounds in Allium: An Integrated Review and Future Directions*, 61, 4-19.
- Rawat, S., Jugran, A. K., Bahukhandi, A., Bahuguna A, Bhatt , I. D., Rawal, R. S., & Dhar, U. (2016). Anti-oxidant and Anti-microbial Properties of Some Ethno-therapeutically Important Medicinal Plant of Indian Himalayan Region. *3 Biotech*, 6(2), 154.
- Rohmawati, H., Sujuti, H., Made, P., & Setyo, H. (2018). Pengaruh Extra Virgin Oil Terhadap Folikulogenesis dan Kadar Malondialdehid Ovarium Tikus yang Dipapar Rhodamin B. *Jurnal Informasi Kesehatan Indonesia*, 4(2), 120-127.
- Rossidi, I. (2014). *Fenomena Flora dan Fauna dalam Perspektif Al-Qur'an*. Malang: UIN Malang Press.
- Santoso, H. B. (2000). *Bawang Putih*. Yogyakarta: Kanisius.
- Schuler, L. (2006). *Model Animals and Quantitative Genetics*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Shihab, M. Q. (2002). *Tafsir Al Misbah: Pesan, Kesan, dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Singh, V., & Kumar, R. (2017). Study of Phytochemical Analysis and Antioxidant Activity of *Allium sativum* of Bundelkhand Region. *Int. J. Life. Sci. Scienti. Res*, 3(6), 1451-1458.
- Situmorang, N., & Zulham. (2020). Malondialdehyde (MDA). *Jurnal Keperawatan dan Fisioterapi*, 2(2), 117-123.
- Suabkhampet, A., & Marcuo, T. C. (2019). Vaginal Cytology In Buffaloes: A Review. *Buffalo Bulletin*, 38(3), 399-412.
- Sudarsana, A. A. (2016). *Tanaman Obat Pada Taman Rumah*. Bali: Universitas Udayana.
- Sulistiyorini, A. (2015). *Potensi Antioksidan dan Antijamur Ekstrak Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* L.) dalam Beberapa Pelarut Organik*. Skripsi. Jurusan Biologi, Fakultas Sains & Teknologi. UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- angyuenyongwatana, P., & Gritsanapan, W. (2014). Prasaplai: An Essential Thai Traditional Formulation for Primary Dysmenorrhea Treatment. *Tang Humanitas Medicine*, 4(2), 1-7.
- Tiyaboonchai, W. (2003). Chitosan Nanoparticles: A Promising System for Drug Delivery. *Naresan University Journal*, 11(3), 51-66.
- Triwani. (2013). *Faktor Genetik Sebagai Salah Satu Penyebab Infertilitas Pria*. Palembang: Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

- Velavan, P., Karuppusamy, C., & Venkatesan, P. (2015). Nanoparticle as Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(12), 1118-1122.
- Wahyuni, R., Auzal, H., & Rina, T. (2014). Uji Pengaruh Surfaktan Tween 80 dan SPAN 80 Terhadap Solubilisasi Dekstrometorfan Hidrobromida. *Jurnal Farmasi Higea*, 6(1), 1-10.
- World Health Organization (WHO). (2003). Traditional medicine, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>
- Wibowo, S. (2007). *Budidaya Bawang: Bawang Putih, Bawang Merah, Bawang Bombay*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Yadav, D., Srivastava, S., & Tripathi, Y. B. (2019). Acorus calamus: A Review. *International Journal of Scientific Research in Biological Science*, 6(4), 62-67.
- Yang, L, Chen Y, Liu Y. (2020). The Role of Oxidative Stress and Natural Antioxidants in Ovarian Aging. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1-18.
- Younus, H. (2018). Therapeutic Potentials of Superoxide Dismutase. *International Journal of Health Science*, 3(12), 88-93.
- Yuniastuti, K. (2006). *Ekstraksi & Identifikasi Komponen Sulfida pada Bawang Putih (Allium sativum L.)*. Skripsi. Jurusan Kimia, Fakultas Matematika & Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Negeri Semarang.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Statistik Hasil Penelitian SOD dengan SPSS

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		SOD
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	4.52856
	Std. Deviation	1.758009
Most Extreme Differences	Absolute	.122
	Positive	.075
	Negative	-.122
Test Statistic		.122
Asymp. Sig. (2-tailed)		.200 ^{c,d}

- a. Test distribution is Normal.
- b. Calculated from data.
- c. Lilliefors Significance Correction.
- d. This is a lower bound of the true significance.

Oneway

Descriptives

SOD

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
K-	6	5.79420	1.175947	.525900	4.33407	7.25433	4.212	7.487
K+	6	3.56840	.825659	.369246	2.54321	4.59359	2.891	4.983
P1	6	2.05980	.362129	.161949	1.61016	2.50944	1.713	2.506
P2	6	4.84800	.811313	.362830	3.84062	5.85538	3.811	5.867
P3	6	6.37240	.734329	.328402	5.46061	7.28419	5.361	7.278
Total	30	4.52856	1.758009	.351602	3.80289	5.25423	1.713	7.487

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
SOD	Based on Mean	.627	5	24	.649
	Based on Median	.486	5	24	.746
	Based on Median and with adjusted df	.486	5	14.033	.746
	Based on trimmed mean	.611	5	24	.660

ANOVA

SOD

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	60.602	5	15.150	22.325	.000
Within Groups	13.573	24	.679		
Total	74.174	29			

Post Hoc Tests Homogeneous Subsets

SOD

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
P1	6	2.05980			
K+	6		3.56840		
P2	6			4.84800	
K-	6			5.79420	5.79420
P3	6				6.37240
Sig.		1.000	1.000	.084	.280

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

Lampiran 2. Perhitungan Statistik Hasil Penelitian MDA dengan SPSS

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		MDA
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	16.17196
	Std. Deviation	4.035282
Most Extreme Differences	Absolute	.137
	Positive	.084
	Negative	-.137
Test Statistic		.137
Asymp. Sig. (2-tailed)		.200 ^{c,d}

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. Lilliefors Significance Correction.

d. This is a lower bound of the true significance.

Oneway

Descriptives

MDA

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
K-	6	10.94080	4.012243	1.794329	5.95894	15.92266	6.074	17.074
K+	6	18.20220	1.557924	.696725	16.26778	20.13662	16.622	20.259
P1	6	21.17480	2.172511	.971577	18.47727	23.87233	19.311	24.559
P2	6	15.79800	.828566	.370546	14.76920	16.82680	14.963	17.157
P3	6	14.74400	.633759	.283426	13.95708	15.53092	14.017	15.444
Total	30	16.17196	4.035282	.807056	14.50628	17.83764	6.074	24.559

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
MDA	Based on Mean	2.488	5	24	.076
	Based on Median	1.548	5	24	.227
	Based on Median and with adjusted df	1.548	5	8.967	.269
	Based on trimmed mean	2.398	5	24	.084

ANOVA

MDA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	293.471	5	73.368	15.076	.000
Within Groups	97.333	24	4.867		
Total	390.804	29			

Post Hoc Tests Homogeneous Subsets

MDA

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
K-	6	10.94080			
P3	6		14.74400		
P2	6		15.79800	15.79800	
K+	6			18.20220	
P1	6				21.17480
Sig.		1.000	.459	.100	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Lampiran 3. Perhitungan dan Penentuan Dosis

1. Dosis cisplatin

- Perlakuan acuan 5 mg/KgBB

$$\text{Dosis untuk mencit 21 gram} = \frac{20 \times 5}{1000} = 0,105 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 22 gram} = \frac{20 \times 5}{1000} = 0,110 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 23 gram} = \frac{20 \times 5}{1000} = 0,115 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 24 gram} = \frac{20 \times 5}{1000} = 0,120 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 25 gram} = \frac{25 \times 5}{1000} = 0,125 \text{ mg}$$

2. Penentuan pemberian dosis nanopartikel ekstrak

- Perlakuan 25 mg/KgBB

$$\text{Dosis untuk mencit 21 gram} = \frac{21 \times 25}{1000} = 0,525 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 22 gram} = \frac{22 \times 25}{1000} = 0,550 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 23 gram} = \frac{23 \times 25}{1000} = 0,575 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 24 gram} = \frac{24 \times 25}{1000} = 0,600 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 25 gram} = \frac{25 \times 25}{1000} = 0,625 \text{ mg}$$

- Perlakuan 50 mg/KgBB

$$\text{Dosis untuk mencit 21 gram} = \frac{21 \times 50}{1000} = 1,05 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 22 gram} = \frac{22 \times 50}{1000} = 1,10 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 23 gram} = \frac{23 \times 50}{1000} = 1,15 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 24 gram} = \frac{24 \times 50}{1000} = 1,20 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 25 gram} = \frac{25 \times 50}{1000} = 1,25 \text{ mg}$$

3. Penentuan pemberian dosis jamu subur kandungan

- Perlakuan 75 mg/KgBB

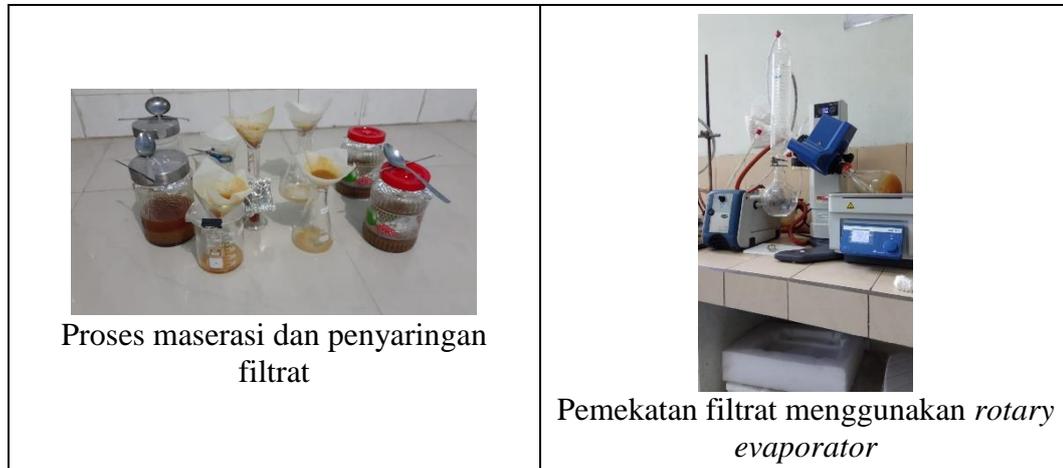
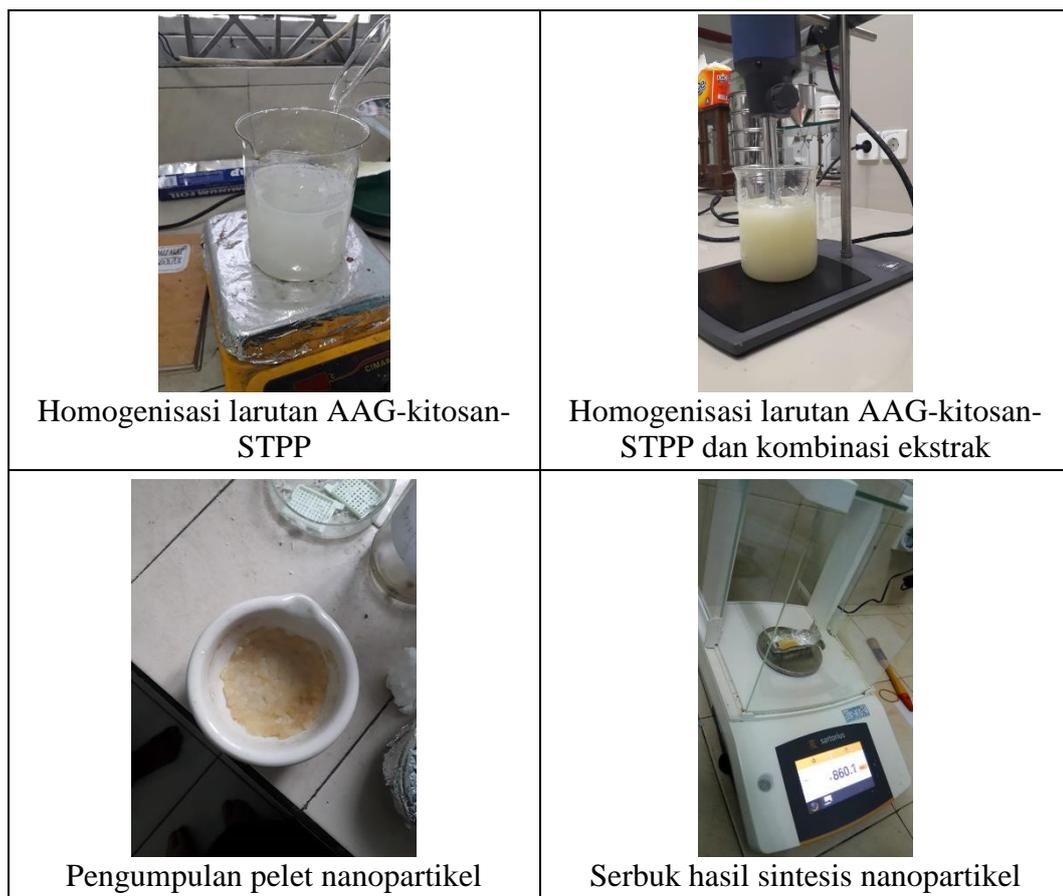
$$\text{Dosis untuk mencit 21 gram} = \frac{21 \times 75}{1000} = 1,575 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 22 gram} = \frac{22 \times 75}{1000} = 1,650 \text{ mg}$$

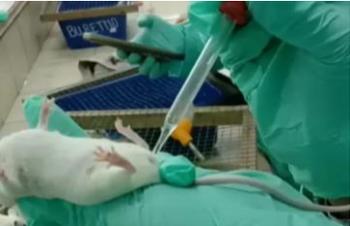
$$\text{Dosis untuk mencit 23 gram} = \frac{23 \times 75}{1000} = 1,725 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 24 gram} = \frac{24 \times 75}{1000} = 1,800 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk mencit 25 gram} = \frac{25 \times 75}{1000} = 1,875 \text{ mg}$$

Lampiran 4. Dokumentasi Kegiatan Penelitian1. Proses ekstraksi *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus*2. Sintesis Nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus*

3. Persiapan hewan coba

 <p>Cisplatin</p>	 <p>Pengelompokkan hewan coba</p>
 <p>Pembuatan ulas vagina</p>	 <p>Pemberian nanopartikel kombinasi ekstrak</p>

4. Pembedahan dan fiksasi organ

 <p>Proses dislokasi</p>	 <p>Pembedahan dan pengambilan organ</p>
 <p>Penimbangan organ ovarium</p>	 <p>Fiksasi organ ovarium</p>

Lampiran 5. Jurnal Bimbingan Skripsi

4/13/22, 1:37 PM

https://siakad.uin-malang.ac.id/jurusan/print_jurnal_bimbingan_lugas_akhir.php?b532602a344f982633c4d39700870768

KEMENTERIAN AGAMA REPUBLIK INDONESIA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
 Jalan Gajayana Nomor 50, Telepon (0341)551354, Fax. (0341) 572533
 Website: <http://www.uin-malang.ac.id> Email: Info@uin-malang.ac.id

JURNAL BIMBINGAN SKRIPSI/TESIS/DISERTASI

IDENTITAS MAHASISWA

NIM : 18620055
 Nama : NISA AMANDA RACHMADANI
 Fakultas : SAINS DAN TEKNOLOGI
 Jurusan : BIOLOGI
 Dosen Pembimbing 1 : Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si
 Dosen Pembimbing 2 : MUJAHIDIN AHMAD, M.Sc
 Judul Skripsi/Tesis/Disertasi :

Pengaruh Nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* Terhadap Kadar Superoxide Dismutase dan Malondialdehid Ovarium Mencit Infertil

IDENTITAS BIMBINGAN

No	Tanggal Bimbingan	Nama Pembimbing	Deskripsi Bimbingan	Tahun Akademik	Status
1	2021-10-05	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Pengajuan judul dan pembahasan alur penelitian	2021/2022 Ganjil	Sudah Dikoreksi
2	2021-11-05	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Konsultasi naskah proposal skripsi Abstrak, Bab I, II, dan III	2021/2022 Ganjil	Sudah Dikoreksi
3	2021-11-09	MUJAHIDIN AHMAD, M.Sc	Konsultasi integrasi qur'an hadist pada naskah proposal skripsi Bab I dan II	2021/2022 Ganjil	Sudah Dikoreksi
4	2021-11-11	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Konsultasi naskah proposal skripsi Abstrak, Bab I, II dan III	2021/2022 Ganjil	Sudah Dikoreksi
5	2021-11-12	MUJAHIDIN AHMAD, M.Sc	Konsultasi integrasi qur'an hadist pada naskah proposal skripsi Bab I dan II	2021/2022 Ganjil	Sudah Dikoreksi
6	2022-03-14	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Konsultasi data hasil penelitian	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi
7	2022-03-29	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Konsultasi naskah skripsi Abstrak, Bab I s.d V	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi
8	2022-03-29	MUJAHIDIN AHMAD, M.Sc	Konsultasi integrasi qur'an hadits pada naskah skripsi Bab I, II dan IV	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi
9	2022-04-05	MUJAHIDIN AHMAD, M.Sc	Konsultasi Integrasi qur'an hadits pada naskah skripsi Bab I, II dan IV	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi
10	2022-04-06	MUJAHIDIN AHMAD, M.Sc	Acc Integrasi qur'an dan hadist pada naskah skripsi bab I, II dan IV	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi

https://siakad.uin-malang.ac.id/jurusan/print_jurnal_bimbingan_lugas_akhir.php?b532602a344f982633c4d39700870768

1/2

4/13/22, 1 37 PM

https://siakad.uin-malang.ac.id/jurusan/print_jumal_bimbingan_tugas_akhir.php?b532602a344f982633c4d39700870768

11	2022-04-11	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Konsultasi naskah skripsi Abstrak, Bab I s.d V	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi
12	2022-04-13	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Acc naskah skripsi	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi

Telah disetujui
Untuk mengajukan ujian Skripsi/Tesis/Desertasi

Dosen Pembimbing 2

MUJAHIDIN AHMAD, M.Sc

Malang : 13 April 2022
Dosen Pembimbing 1

Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si



aprodi,

https://siakad.uin-malang.ac.id/jurusan/print_jumal_bimbingan_tugas_akhir.php?b532602a344f982633c4d39700870768

2/2

Lampiran 6. Bukti Cek Plagiasi Naskah Skripsi



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

Form Checklist Plagiasi

Nama : Nisa Amanda Rachmadani
NIM : 18620055
Judul : Pengaruh Nanopartikel *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* Terhadap Kadar Superoxide Dismutase dan Malondialdehid Ovarium Mencit Infertil

No	Tim Checkplagiasi	Skor Plagiasi	TTD
1	Azizatur Rohmah, M.Sc		
2	Berry Fakhry Hanifa, M.Sc		
3	Bayu Agung Prahardika, M.Si		
4	Dr. Maharani Retna Duhita, M.Sc., PhD. Med. Sc	162	

