POTENSI NANOPARTIKEL KOMBINASI EKSTRAK *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, DAN *Acorus calamus* TERHADAP PROFIL HISTOLOGI OVARIUM MENCIT (*Mus musculus*) BETINA INFERTIL

SKRIPSI

Oleh :
KHUSNUL KHOTIMAH
NIM. 18620021

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

POTENSI NANOPARTIKEL KOMBINASI EKSTRAK *Allium sativum, Curcuma mangga,* DAN *Acorus calamus* TERHADAP PROFIL HISTOLOGI OVARIUM MENCIT (*Mus musculus*) BETINA INFERTIL

SKRIPSI

Oleh :
KHUSNUL KHOTIMAH
NIM. 18620021

Diajukan Kepada :
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana (S.Si)

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

HALAMAN PERSETUJUAN

POTENSI NANOPARTIKEL KOMBINASI EKSTRAK *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, DAN *Acorus calamus* TERHADAP PROFIL HISTOLOGI OVARIUM MENCIT (*Mus musculus*) BETINA INFERTIL

SKRIPSI

Oleh :
KHUSNUL KHOTIMAH
NIM. 18620021

Telah diperiksa dan disetujui untuk
Tanggal : 03 Juni 2022

Pembimbing I	Pembimbing II
Prof. Dr. drh. Hj.Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	**Mujahidin Ahmad, M.Sc**
NIP. 19710919 200003 2 001	**NIP. 19860512 201903 1 002**

Mengetahui,
Ketua Program Studi Biologi

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

HALAMAN PENGESAHAN

POTENSI NANOPARTIKEL KOMBINASI EKSTRAK *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, DAN *Acorus calamus* TERHADAP PROFIL HISTOLOGI OVARIUM MENCIT (*Mus musculus*) BETINA INFERTIL

SKRIPSI

Oleh:
Khusnul Khotimah
NIM. 18620021

Telah dipertahankan
di depan Dewan Penguji Skripsi dan dinyatakan diterima sebagai
salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal : 14 Juni 2022

Penguji Utama	**: Kholifah Holil, M.Si** **NIP. 19751106 200912 2 002**	(.....)
Ketua Penguji	**: Fitriyah, M.Si** **NIP. 19860725 201903 2 013**	(.....)
Sekertaris Penguji	**: Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si** **NIP. 19710919 200003 2 001**	(.....)
Anggota Penguji	**: Mujahidin Ahmad, M.Sc** **NIP. 19860512 201903 1 002**	(.....)

Mengesahkan,
Ketua Program Studi Biologi

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

HALAMAN PERSEMBAHAN

Segala puji syukur dan sembah sujud yang telah terpanjatkan ke hadirat Allah SWT, karena berkat rahmat, dan taufik-Nya kita masih diberi kesehatan, sehingga masih diberi kesempatan untuk berdizkir, beribadah, beramal, serta bermunajat sampai detik ini. Tak lupa pula terpanjatkan sholawat kepada Nabi Muhammad SAW yang telah membawa seluruh umatnya menuju jalan yang terang benderang dan penuh keridhoan yaitu Addinul Islam.

Skripsi ini adalah bagian dari ibadahku kepada Allah SWT, karena kepada-Nya kami menyembah dan hanya kepada-Nya lah kami memohon pertolongan. Skripsi ini dipersembahkan untuk pihak yang telah mendukung penulis dalam penyusunan skripsi, khususnya:

1. Bapak Hadi Sanyoto dan Ibu Misriani, degan kasih sayang dan keikhlasannya telah merawat, mendidik, memberikan doa, motivasi, pelajaran, dukungan moral selama 21 tahun yang penuh haru dan berharga ini, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
2. Keluarga dari Ibuk dan Bapak, tak terkecuali nenek penulis yang selalu tidak putus dalam memberikan doa, dukungan, dan nasihat untuk penulis, hingga penulis dapat menyelesaikan studi S-1 di kampus ini.
3. Teman-teman seperjuangan tim nanopartikel (Mbak Faza, Yazid, Mbak Emil, Mbak Nisa, Mbak Ama, dan Mbak Risma) yang telah bekerja sama dengan baik, dan saling memberikan dukungan kepada penulis.
4. Teman-teman kos “Griya Kos Elis” (Mbak Mega, Mbak Hafidza, Mbak Dea, Mbak Bidri, Mbak Nisa, Mbak Kiki, dan Mbak Khalily) yang saling

memberikan semangat, hiburan, dan mendengarkan keluh kesah penulis selama proses menyelesaikan skripsi ini.

5. Teman-teman seperjuangan angkatan 2018 (BOOSTER) dan Biologi B 2018 (BRUSUH FAMILY) yang telah menghibur, memberikan semangat, motivasi dan membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Saudara Yazid Rofi'udin yang telah memberikan doa, semangat, dan membantu penulis dalam menemukan refrensi buku hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
7. Saudari Apriliani Rosita Dewi, Salsabila Nisrina, Andini Rizky Amiliyanti, dan Nawallia yang selalu memberikan semangat dan doa untuk penulis hingga proses pengerjaan skripsi ini selesai.
8. Semua pihak yang telah membantu penyusunan skripsi ini, semoga selalu mendapatkan keberkahan dan balasan yang baik dari Allah SWT.
9. *Last but not least. I wanna thank me. I wanna thank me for believing in me. I wanna thank for doing all this hard work. I wanna thank me for having no days off. I wanna thank me for never quitting, for just being me at all time.*

MOTTO

.....إِنَّ ٱللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُواْ مَا بِأَنفُسِهِمۗ .....

"Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum sebelum mereka mengubah keadaan diri mereka sendiri" (Q.S Ar-Rad [13]: 11)

فَإِنَّ مَعَ ٱلْعُسْرِ يُسْرًا إِنَّ مَعَ ٱلْعُسْرِ يُسْرًا

"Maka sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan" (Q.S Al-Insyirah [94] :5-6)

وَإِذْ تَأَذَّنَ رَبُّكُمْ لَئِن شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْۖ وَلَئِن كَفَرْتُمْ إِنَّ عَذَابِى لَشَدِيدٌ

"Dan ingatlah ketika Tuhanmu memaklumkan. Sesungguhnya jika kamu bersyukur, niscaya Aku akan menmabah (nikmat) kepadamu, tetapi jika kamu mengingkari (nikmat-Ku),maka sesungguhnya Allah Maha Kaya, Maha Terpuji" (Q.S Ibrahim [14]:7)

"Tidak ada kesuksesan tanpa kerja keras. Tidak ada keberhasilan tanpa kebersamaan. Tidak ada kemudahan tanpa doa" – Ridwan Kamil

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Khusnul Khotimah
NIM	: 18620021
Fakultas/Prodi	: Sains dan Teknologi/Biologi
Judul Penelitian	:POTENSI NANOPARTIKEL KOMBINASI EKSTRAK *Allium sativum, Curcuma mangga,* DAN *Acorus calamus* TERHADAP PROFIL HISTOLOGI OVARIUM MENCIT (*Mus musculus*) BETINA INFERTIL

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

Malang, 06 Juni 2022

Yang Membuat Pernyataan

Khusnul Khotimah

NIM. 18620021

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 untuk dilakukan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutnya.

POTENSI NANOPARTIKEL KOMBINASI EKSTRAK *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* TERHADAP PROFIL HISTOLOGI OVARIUM MENCIT (*Mus musculus*) BETINA INFERTIL

Khusnul Khotimah, Bayyinatul Muchtaromah, Mujahidin Ahmad

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

ABSTRAK

Sediaan nanopartikel merupakan sebuah solusi yang dapat digunakan dalam mempermudah senyawa tumbuhan mencapai target pengobatan. Kombinasi ekstrak tumbuhan *Allium sativum, Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* memiliki senyawa fitokimia yang dapat mempengaruhi organ reproduksi. Ovarium adalah bagian dari organ reproduksi betina yang berfungsi dalam memproduksi ovum. Apabila terjadi gangguan pada ovarium maka dapat mempengaruhi sistem reproduksi, satu diantaranya terjadi permasalahan infertilitas. Tujuan dari penelitian adalah untuk mengetahui potensi nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* terhadap histologi ovarium mencit (*Mus musculus*) betina infertil. Penelitian ini menggunakan cisplatin sebagai agen yang menimbulkan gonadotoksik pada ovarium. Desain penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan 6 ulangan yang diberikan pada hewan coba mencit (*Mus musculus*) betina. Perlakuan terdiri dari K-, K+, P1, P2, dan P3. Sintesis nanopartikel pada penelitian ini menggunakan metode gelasi ionik. Sampel ekstrak pada penelitian menggunakan perbandingan 36%:36%:28%. Hewan yang digunakan adalah mencit betina fertil galur Balb C, berumur 2-3 bulan, berat 20-25 gram, dengan perlakuan selama 15 hari. Parameter dalam penelitian ini meliputi jumlah total dan jumlah folikel primer, sekunder, tersier, dan korpus luteum pada ovarium bagian kanan. Analisis data menggunakan *Oneaway ANOVA* dan uji lanjut DMRT (*Duncan Multiple Range Test*) dengan taraf $\alpha >$ 0,05. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* terhadap profil histologi ovarium mencit dalam meningkatkan jumlah total dan jumlah jenis folikel ovarium dengan dosis optimal sebesar 50 mg/kg BB.

Kata kunci : Nanopartikel, *Allium sativum, Curcuma mangga, Acorus calamus, Mus musculus,* Ovarium , Infertilitas

POTENTIAL COMBINATION OF NANOPARTICLES EXTRACT OF *Allium sativum, Curcuma mangga,* AND *Acorus calamus* ON HISTOLOGICAL PROFILE OF THE OVARIUM INFERTILE MOUSE (*Mus musculus*) FEMALE

Khusnul Khotimah, Bayyinatul Muchtaromah, Mujahidin Ahmad

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

ABSTRACT

The preparation of nanoparticles is a solution that can be used to facilitate plant compounds to achieve treatment targets. The combination of plant extracts *Allium sativum, Curcuma mangga,* and *Acorus calamus* has phytochemical compounds that can affect the reproductive organs. The ovaries are part of the female reproductive organs that function in producing ova. If there is interference with the ovaries, it can affect the reproductive system, one of which is infertility problems. The purpose of this study was to determine the potential of nanoparticles from the combination of *Allium sativum, Curcuma mangga,* and *Acorus calamus* extracts on the ovarian histology of infertile mice (*Mus musculus*). This study used cisplatin as an agent that causes gonadotoxicity in the ovaries. The research design used was a completely randomized design (CRD) with 5 treatments and 6 replications given to female mice (*Mus musculus*). The treatments consisted of K-, K+, P1, P2, and P3. The synthesis of nanoparticles in this study used the ionic gelation method. The extract sample in this study used a ratio of 36%:36%:28%. The animals used were fertile female mice of the Balb C strain, 2-3 months old, weighing 20-25 grams, with treatment for 15 days. The parameters in this study included the total number and number of primary, secondary, tertiary, and corpus luteum follicles in the right ovary. Data analysis using Oneaway ANOVA and DMRT follow-up test (Duncan Multiple Range Test) with level > 0.05. The results of this study indicate that there is an effect of nanoparticles combined with extracts of *Allium sativum, Curcuma mangga,* and *Acorus calamus* on the histological profile of mice's ovaries in increasing the total number and number of types of ovarian follicles with an optimal dose of 50 mg/kg BW.

Key words : Nanoparticles, *Allium sativum, Curcuma mangga, Acorus calamus, Mus musculus,* Ovaries, Infertility.

و *Curcuma mangga* و *Allium sativum* مزيج من الجسيمات النانوية المحتملة من مستخلص (*Mus musculus*) على التوصيف الهستولوجي لمفروق الماوس المعدني *Acorus calamus*

حسن الخاتمة ، بياينات المشتارومة ، مجاهدون أحمد
برنامج دراسة الأحياء ،كلية العلوم والتكنولوجيا ، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج

نبذة مختصرة

يعد تحضير الجسيمات النانوية حلاً يمكن استخدامه لتسهيل المركبات النباتية لتحقيق أهداف العلاج. يحتوي مزيج المستخلصات على مركبات كيميائية نباتية يمكن أن *Acorus calamus* و *Curcuma mangga* و *Allium sativum* النباتية تؤثر على الأعضاء التناسلية. المبيضان جزء من الأعضاء التناسلية الأنثوية التي تعمل في إنتاج البويضات. إذا كان هناك تداخل في المبايض ، فيمكن أن يؤثر على الجهاز التناسلي ، وإحدى هذه المشاكل هي مشاكل العقم. كان الغرض من هذه الدراسة هو تحديد و*Curcuma mangga* و *Allium sativum* إمكانات الجسيمات النانوية جنبًا إلى جنب مع مقتطفات من استخدمت هذه الدراسة .(*Mus musculus*) على أنسجة مبيض إناث الفئران المصابة بالعقم *Acorus calamus* سيسباتين كعامل يسبب تسمم الغدد التناسلية في المبايض. كان التحليل المستخدم في هذه الدراسة تصميمًا عشوائيًا بالكامل K ،–K تتكون العلاجات من إعطاء أكواد .(*Mus musculus*) مع 5 علاجات و 6 مكررات لإناث الفئران (*CRD*) استخدم تركيب الجسيمات النانوية في هذه الدراسة طريقة التكوّن الأيوني. استخدمت عينة الاستخراج في .P3، P2، P1، + ، Balb C هذه الدراسة نسبة 36% : 36%: 28%. كانت الحيوانات المستخدمة هي إناث الفئران المخصبة من سلالة عمرها 2-3 أشهر ، وتزن 20-25 جرامًا ، مع العلاج لمدة 15 يومًا. تضمنت المعلمات في هذه الدراسة العدد الإجمالي *Oneaway* للحصيلات الأولية والثانوية والثالثية والجسم الأصفر في المبيض الأيمن. تحليل البيانات باستخدام اختبار المتابعة دنكان متعدد المدى) مع< 0.05مستوى. تشير نتائج هذه الدراسة إلى وجود تأثير (اختبار*DMRT* و *ANOVA* علي *Acorus calamus* و *Curcuma mangga* و *Allium sativum* للجسيمات النانوية مع مستخلصات المظهر النسيجي لمبايض الفئران في زيادة العدد الكلي وعدد أنواع بصيلات المبيض بجرعة مثالية قدرها 50 ملغم /كغم من وزن

الكلمات الأساسية: الجسيمات النانوية *Allium sativum, Curcuma mangga* ، الكركم ، *Acorus calamus* ، المبيضين ، العقم *Mus musculus*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim
Assalamu'alaikum Wr. Wb

Syukur Alhamdulillah penulis ucapkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat, hidayah, serta inayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan studi sekaligus skripsi di jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dengan baik. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian bersama dengan pembimbing skripsi penulis yang diketuai oleh Prof.Dr.drh.Hj.Bayyinatul Muchtaromah, M.Si. dengan judul "Potensi Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *Alllium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* Terhadap Profil Histologi Ovarium Mencit Betina (*Mus musculus*) Betina Infertil.

Skripsi ini tidak mampu terselesaikan jika tidak adanya bimbingan, arahan, dukungan, dan doa dari berbagai pihak. Ucapan terima kasih penulis ucapkan kepada:

1. Prof. Dr. Zainuddin, MA 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 Prodi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Bapak Bayu Agung Prahardika, M.Si selaku dosen wali yang penuh dengan kesabaran dalam membimbing, memantau progres perkuliahan yang dijalankan oleh penulis beserta teman-teman selama 8 semester.
5. Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si selaku dosen pembimbing skripsi yang penuh dengan keikhlasan dan kesabaran memberikan bimbingan, motivasi, nasehat, dan semangat kepada penulis selama proses penyususnan skripsi ini.
6. Bapak Mujahidin Ahmad, M.Sc, selaku dosen pembimbing agama yang penuh dengan kesabaran memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis selama penyususnan skripsi pada kajian-kajian Al-Qur'an dan As-Sunnah.
7. Ibu Kholifah Holil, M.Si, selaku dosen penguji utama yang telah meluangkan waktu untuk menguji skripsi penulis sekaligus memberikan pengarahan dan nasehat terhadap penilis
8. Ibu Fitriyah, M.Si, selaku penguji dosen penguji utama yang telah meluangkan waktu untuk menguji skripsi penulis sekaligus memberikan pengarahan, saran dan nasehat dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Seluruh dosen dan laboran Biologi yang telah memberikan ilmu, waktu, dan saran hingga pengerjaan skripsi ini selesai.
10. Kedua orang tua penulis yang tercinta, Bapak Hadi Sanyoto dan Ibu Misriani, yang sebenarnya lebih layak mendapatkan posis pertama dalam ucapan terimakasih ini, sebagai pihak yang dengan ikhlas serta kasih sayangnya selalu mendoakan, memberikan pelajaran, motivasi dan menyemangati penulis mulai penulis kecil mencari ilmu hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

11. Tim Nanopartikel ((Mbak Faza, Yazid, Mbak Emil, Mbak Nisa, Mbak Ama, dan Mbak Risma) yang telah bekerja sama, saling memberikan semangat, dan menjadi partner yang baik dalam proses pengerjaan skripsi ini.
12. Teman-teman seperjuangan *"Booster"* angkatan 18 yang telah menjadi teman seperjuangan, keluarga, bagi penulis selama mencari ilmu di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
13. Teman-teman Biologi B yang telah menjadi teman, sahabat, keluarga, dan penyemangat bagi penulis selama mencari ilmu di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
14. Serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, atas keikhlasan, bantuan, motivasi, do'a, dan saran, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.

Semoga Allah SWT, membalas kebaikan mereka semua dengan kebaikan yang sama. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak terutama dalam pengembangan ilmu Biologi di bidang terapan, Aamiin Ya Mujibassa'ilin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 06 Juni 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN ii
HALAMAN PENGESAHAN iii
HALAMAN PERSEMBAHAN iv
MOTTO vi
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN vii
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI vi
ABSTRAK vii
ABSTRACT viii
نبذة مختصرة ix
KATA PENGANTAR x
DAFTAR ISI xii
DAFTAR TABEL xv
DAFTAR GAMBAR xvi
DAFTAR LAMPIRAN xvii
DAFTAR SINGKATAN xviii

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 9
1.5 Batasan Masalah 10

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA 11
2.1 Tumbuhan Dalam Perspektif Islam 11
2.2 Jamu Subur Kandungan (*Allium sativum, Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus*) 13
2.3 Bawang Putih (*Allium sativum*) 16
2.3.1 Klasifikasi Bawang Putih (*Allium sativum*) 16
2.3.2 Kandungan Senyawa Aktif Bawang putih (*Allium sativum*) 17
2.4 Temu Mangga (*Curcuma mangga*) 18
2.4.1 Klasifikasi Temu Mangga (*Curcuma mangga*) 19
2.4.2 Kandungan Senyawa Aktif Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga*) 20
2.5 Jeringau (*Acorus calamus*) 21
2.5.1 Klasifikasi Jeringau (*Acorus calamus*) 22
2.5.2 Kandungan Senyawa Aktif Rimpang Jeringau (*Acorus calamus*) 23
2.6 Pembuatan Ektrak dengan Metode Maserasi 24
2.7 Cisplatin 25
2.8 Nanopartikel 26
2.8.1 Jenis-Jenis Nanopartikel 28
2.8.2 Sintesis Nanopartikel Metode Gelasi Ionik 31

2.9 Karakteristik Nanopartikel Kombinasi *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* 33
2.10 Infertilitas 34
2.11 Mencit (*Mus musculus*) 35
2.12 Ovarium 39
2.12.1 Anatomi Ovarium 39
2.12.2 Histologi Ovarium 41
2.12.2.1 Folikel Primer 42
2.12.2.2 Folikel Sekunder 43
2.12.2.3 Folikel Tersier 44
2.10.2.4 Korpus Luteum 45

BAB III. METODE PENELITIAN 47
3.1 Rancangan Penelitian 47
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian 48
3.3 Alat dan Bahan Penelitian 48
3.3.1 Alat 48
3.3.2 Bahan 49
3.4 Kegiatan Penelitian 49
3.4.1 Persiapan Hewan Coba 49
3.4.2 Pembagian Kelompok Perlakuan 49
3.4.3 Preparasi Sampel Tumbuhan *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* 50
3.4.4 Pembuatan Nanopartikel 50
3.4.5 Pemberian Cisplatin 51
3.4.6 Pemeriksaan Siklus Estrus Melalui Apusan Vagina 51
3.4.7 Penentuan Dosis Jamu Subur Kandungan 52
3.4.8 Pemberian Perlakuan 52
3.4.9 Pembuatan Preparat Histologi Ovarium 53
3.4.10 Pengamatan Profil Histologi Ovarium 54
3.5 Analisis Data 54

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN 55
4.1 Pengaruh Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *Allium stivum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* Terhadap Jumlah Folikel Ovarium Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Cisplatin 55
4.2 Pengaruh Pemberian Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *A. sativum, C. Mangga,* dan *A. calamus* Terhadap Jumah Jenis Folikel Ovarium Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Cisplatin 68
4.2.1 Folikel Primer 72
4.2.2 Folikel Sekunder 74
4.2.3 Folikel Tersier 76
4.2.4 Korpus Luteum 78
4.3 Integrasi Al-Qur'an dan Hadist Terkait Hasil Penelitian 81

BAB V. PENUTUP 85
5.1 Kesimpulan 85
5.2 Saran 85

DAFTAR PUSTAKA 86
LAMPIRAN 101

DAFTAR TABEL

Tabel Halaman

4.1 Rata-Rata Pengaruh Pemberian Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *A. sativum, C. Mangga,* dan *A. calamus* terhadap Jumlah Jenis Folikel Ovarium *Mus musculus*.....68

DAFTAR GAMBAR

Gambar Halaman

2.1 Jamu Subur Kandungan PT. Ribkha Maryam Jokotole.....15
2.2 Bawang Putih (*Allium sativum*).....17
2.3 Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga*).....20
2.4 Rimpang Jeringau (*Acorus calamus*).....23
2.5 Sistem Biopolimer Metode Gelasi Ionik dalam Menyerap Obat.....31
2.6 Croos Link Kitosan 33
2.7 Hasil Analisis SEM Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* yang Tersalut Kitosan dengan Lama Waktu Sonikasi 90 Menit Perbesaran 400x 34
2.8 Hasil Analisis PSA Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* yang Tersalut Kitosan dengan Lama Waktu Sonikasi 90 Menit.....34
2.9 Mencit (*Mus musculus*).....36
2.10 Anatomi Ovarium Mencit (*Mus musculus*).....41
2.11 Histologi Ovarium.....42
2.12 Folikel Primer.....43
2.13 Folikel Sekunder.....44
2.14 Folikel Tersier.....45
2.15 Korpus Luteum.....46
4.1 Diagram Rata-Rata dari Pengaruh Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *A. sativum, C. mangga,* dan *A. calamus* terhadap Total Folikel Ovarium Mencit (*Mus musculus*).....56
4.2 Gambar irisan melintang histologi ovarium mencit dengan pewarnaan Hematoxilin-Eosin pada perbesaran 40x.....65
4.3 Diagram Rata-Rata Folikel Primer Ovarium Mencit.....68
4.4 Diagram Rata-Rata Folikel Sekunder Ovarium Mencit.....73
4.5 Diagram Rata-Rata Folikel Tersier Ovarium Mencit.....77
4.6 Diagram Rata-Rata Folikel Korpus Luteum Ovarium Mencit.....80

DAFTAR LAMPIRAN

1. Alur Penelitian.....101
2. Data Perhitungan Jumlah Total Folikel Ovarium Setelah Diberi Perlakuan Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *A.sativum*, *C. Mangga*, dan *A. calamus*.....102
3. Data Analisis Statistik Jumlah Total Folikel Ovarium.....104
4. Data Analisis Statistik Jumlah Folikel Primer, Folikel Sekunder, Folikel Tersier, dan Korpus Luteum.....106
5. Perhitungan dosis.....109
6. Gambar Alat dan Bahan Penelitian.....111

DAFTAR SINGKATAN

Simbol/ singkatan	Keterangan
DNA	*Deoxyribo Nucleic Acid*
GnRH	*Gonadotropin Releasing Hormon*
FSH	*Follicle Stimulating Hormon*
LH	*Luteinizing Hormon*
PSA	Particle Soze Analyzer
SEM	*Scanning Electron Microscopy*
IVF	*In Vitro Fertiliztion*
AMH	*Anti Mullerian Hormone*
ER	*Estrogen Receptor*
ROS	*Reactive Oxygen Species*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pernikahan dalam agama Islam adalah suatu hal sakral yang bermakna ibadah kepada Allah Subhanahu wata'ala, mengikuti sunnah Rasulullah, dan dilaksanakan atas dasar keikhlasan, tanggung jawab, serta mengikuti ketentuan hukum yang ada (Wibisana, 2016). Pernikahan merupakan salah satu perintah yang diatur oleh syariat Islam dan menjadi satu-satunya jalan dalam penyaluran seks yang disahkan oleh agama Islam untuk melestarikan keturunan. Anjuran menikah telah dijelaskan sebagaimana dalam hadist Nabi Muhammad Shallallahu' Alaihi Wasallam :

تَزَوَّجُوا الْوَدُودَ الْوَلُودَ فَإِنِّي مُكَاثِرٌ بِكُمُ الأُمَمَ يَوْمَ الْقِيَامَةِ

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

Menurut Ali-Nashif (1993) hadist di atas menjelaskan bahwa menikahi wanita subur merupakan bentuk menjaga keturunan, dan memperbanyak umat Nabi Muhammad Shallallahu Alaihi Wassalam. Anak-anak merupakan bunga kehidupan dunia, dan perhiasannya adalah dengan memadu kasih di antara pasangan suami istri. Nikah menjadikan sarana dalam memelihara diri dari perbuatan fasik (zina), dan sebagai sarana taat kepada Allah serta mencari pahala yang abadi dengan beranak.

Menurut Atabik & Khoridatul (2014) faktor seseorang melakukan pernikahan, adalah sebuah keinginan untuk melakukan perintah agama, dan memenuhi kebutuhan biologisnya yang secara kodrat memang harus disalurkan.

Namun, kondisi tersebut tidak bisa terwujud apabila salah satu atau sepasang suami isteri memiliki masalah infertilitas. Menurut Kashani & Akhondzadeh (2017) pasangan yang tidak mengalami kehamilan dalam waktu satu tahun setelah berhubungan seksual dapat dinyatakan mengalami infertilitas. Selama periode 12 bulan, sekitar 15% dari pasangan usia subur gagal mencapai kehamilan, meskipun melakukan hubungan seksual tanpa kondom secara teratur (Farsimadan & Motamedifar, 2020). Infertilitas terjadi bukan berarti tidak dapat mengalami kehamilan sama sekali, namun kehamilan dapat diupayakan dengan beragam jenis bantuan. Berbeda halnya dengan sterilitas atau kemandulan yang tidak dapat mengalami kehamilan (Dhyani dkk, 2020).

Berdasarkan data penduduk terdapat 12% baik di desa maupun di kota, atau kira-kira sebanyak 3 juta pasangan infertil di seluruh Indonesia (Hamsah & Nasrudin, 2019). Perempuan memiliki peran besar pada masalah infertilitas yaitu sebesar 40%-50% kasus, sedangkan laki-laki sebesar 30% dan penyebab lain sekitar 20%-30% dari pasangan, antara lain anovulasi, kerusakan tuba, endometriosis dan kegagalan ovarium (Herlambang, 2019). Menurut penelitian Roupe (2009) menambahkan bahwa faktor infertilitas yaitu permasalahan ovarium sebesar 25%, sedangkan permasalahan tuba sebesar 20%.

Ovarium merupakan kelenjar bulat telur yang terikat oleh ligamentum di bagian belakang dan terletak di sisi kanan dan kiri uterus di bawah uterina. Ovarium berfungsi sebagai penghasil hormon progesteron, memproduksi ovum, dan menghasilkan hormon estrogen (Nani, 2018). Penurunan fungsi ovarium pada sinyal gonadotropin yang menurun dalam mensintesis dan mensekresi estrogen menyebabkan kadar estrogen dalam tubuh juga menurun (Corwin, 2009). Kondisi

tersebut terjadi karena regenerasi folikel pada ovarium tidak akan terjadi sehingga dapat menghambat proses ovulasi dan berpengaruh pada tingkat kesuburan individu.

Berbagai pengobatan untuk mengatasi masalah infertilitas pada organ ovarium telah dilakukan diantaranya terapi dengan obat-obatan sintetik, operasi, dan *in vitro fertiliztion* (IVF), namun cara-cara terebut tidak menjamin keberhasilan untuk mendapatkan keturunan. Selain itu penggunaan obat-obatan kimia memiliki efek yang besar pada proses IVF, serta kebutuhan biaya juga sangat tinggi (Delosantos, 2012), sehingga masyarakat saat ini (80% penduduk dunia) cenderung menggunakan tumbuhan sebagai bahan pengobatan dalam mengatasi gangggguan reproduksi (Akour *et al.,* 2016). Beralihnya masyarakat kepada obat tradisional karena bahan lebih mudah didapatkan, harga jauh lebih murah, dan memiliki lebih dari satu efek farmakologi (Katno, 2009). Penjelasan tentang tumbuhan memiliki manfaat yang baik telah dijelaskan dalam firman Allah Subhanahu wata'ala, Al-Qur'an surah As-Syu'ara ayat 7 :

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنبَتْنَا فِيهَا مِن كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya :"*dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?"* (QS Asy-Syu'ara [26]: 7).

Kata *"Kariim"* pada ayat tersebut memiliki arti bahwa tumbuhan yang baik adalah tumbuhan yang subur dan bermanfaat (Shihab, 2002). Menurut Tafsir Jalalin oleh (Al-Mahali, 2008) Allah menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan yang baik yaitu tumbuhan yang memiliki jenis, warna, dan manfaatnya yang beragam. Menurut Al-Qurtuby (2006) tiga kata penting yang terdapat dalam ayat tersebut yaitu memperhatikan, tumbuh-tumbuhan, dan baik. Manusia diajarkan

untuk dapat memperhatikan ciptaan Allah Subhanahu wata'ala berupa tumbuh-tumbuhan yang baik di bumi ini.

Beberapa tumbuhan yang memiliki manfaat untuk menyuburkan, menjaga kebugaran tubuh, dan memperkuat rahim adalah *Allium sativum, Curcuma mangga, dan Acorus calamus*. Menurut penelitian Poernomo dan Mochammad (2020) *Allium sativum* memiliki kandungan fitokimia antara lain flavonoid, alkaloid, fenolik, dan tannin yang berperan sebagai antiinflamasi. Hartono, dkk (2020), melaporkan bahwa *Curcuma mangga* memiliki aktivitas antioksidan, memperbaiki luka, mencegah kanker karena terdapat kandungan fitokimia yaitu flavonoid, kurkumin, polifenol, dan asam p-hidroksisinamat. Menurut penelitian Anisah, dkk (2014) uji fitokimia pada *Acorus calamus* mengandung metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, dan polifenol berperan sebagai antimikroba, aromatik, spasmodik, dan antiinflamasi.

Jamu subur kandungan memiliki susunan komposisi antara lain 15% rimpang temu mangga (*Curcuma mangga*), 15% bawang putih (*Allium sativum*), 12% rimpang jeringau (*Acorus calamus*) dan komposisi bahan penyusun lain sampai 100% (Mardyana, 2017). Tumbuhan tersebut merupakan penyusun utama jamur subur kandungan asal Madura yang terbukti mengandung flavonoid, alkaloid, dan triterpenoid yang berkhasiat mengatasi infertilitas wanita (Muchtaromah dkk, 2017). Kombinasi ketiga tumbuhan tersebut pada penelitian sebelumnya dengan dosis optimal 50 mg/kg BB dapat meningkatkan kadar esrtogen dan progesteron, meningkatkan aktivitas antioksidan pada ovarium, meningkatkan ketebalan endometrium, miometrium, serta meningkatkan jumlah kelenjar endometrium pada dosis 75 mg/kg BB (Muchtaromah dkk, 2020).

Senyawa bioaktif pada *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* tersebut berperan penting dalam peningkatan kadar estrogen dalam tubuh, sehingga mempermudah dalam proses folikulogenesis pada organ ovarium. Menurut Fuentes & Silveyra (2019) reseptor estrogen yang terikat dalam tubuh berpengaruh pada proses transkripsi dan translasi, serta proses pematangan folikulogenesis, yang dapat memicu ovulasi, dan pembentukan korpus luteum. Lecomte *et al.* (2017) menyatakan bahwa ketika reseptor estrogen mengikat *ERE*, maka akan terjadi pengaktifan beberapa protein dalam pembelahan sel. Kemudian, ketika proses penyalinan sintesis protein, kompleks reseptor estrogen atau fitoestrogen akan berikatan dengan *ERE* dan *co-regulator.*

Etrogen merupakan satu diantara hormon steroid dengan peranan penting terhadap sistem reproduksi betina, yang diproduksi oleh ovarium (Pramesti dkk, 2018). Estrogen memiliki dua jenis yaitu estrogen endogen dan eksogen. Hormon estrogen yang didapat di luar tubuh yaitu fitoestrogen. Fitoestrogen adalah senyawa alami yang berasal dari tumbuhan dengan struktur kimia dan fungsinya yang mirip dengan 17β-estradiol, dan mengandung komponen fenolik (Sari & Samsul, 2019). Fitoestrogen mampu berikatan dengan reseptor estrogen pada tubuh karena memiliki kemiripan dengan hormon estrogen endogen (Pramesti dkk, 2018).

Hormon estrogen dalam darah dapat mempengaruhi hipotalamus dalam menghasilkan GnRH untuk menstimulasi sekresi FSH dan LH oleh hipofisa anterior (Hafizuddin dkk, 2012). FSH berperan dalam stimulasi pertumbuhan folikel ovarium sampai matang, sedangkan LH akan membantu dalam ovulasi (Kurniawan dkk, 2018). Rangsangan yang diberikan FSH dapat membentuk

folikel-folikel menjadi matang, namun tidak sampai menyebabkan ovulasi pada ovarium. Hasil pematangan follikel akan membentuk cairan folikel yang mengandung estrogen dalam jumlah besar. Meningkatnya kadar estrogen menyebabkan peningkatan aliran darah ke seluruh organ reproduksi sehingga pertumbuhan dan perkembangan organ juga meningkat (Purnama dkk, 2017).

Ovarium memiliki reseptor estrogen (ER) yang terdapat pada inti sel granulosa, sel interstitial, sel epitel germinal, dan sel *techa* dari folikel primer, sekunder, dan folikel tersier (Pramesti dkk, 2018). Hormon estrogen yang berikatan dengan reseptor dapat mengaktivasi sel dan menginduksi produksi serta proliferasi sel-sel ovarium, sehingga dapat meningkatkan jumlah dan perkembangan sel dalam ovarium (Yulianita dkk, 2020). Folikel ovarium yang berkembang dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya hormon estrogen, hormon steroid, sistem hipotalamus dengan hipofisa, dan faktor di luar ovarium (Hamny dkk, 2010). Jumlah folikel ovarium dapat berpengaruh terhadap jumlah oosit dan kompetensi perkembangan oosit (Ramadhani dkk, 2017).

Dosis yang besar menjadi kendala dalam pemanfaatan tumbuhan menjadi jamu (Ekor, 2014 & Zhang *et al*., 2015). Hal ini dikarenakan tumbuhan yang diolah menjadi ekstrak memiliki kelarutan yang rendah dalam pencernaan sehingga penyerapan plasma darah rendah (Zhang *et al*., 2013). Solusi yang dapat dilakukan dari permasalahan tersebut adalah dengan membuat sediaan bawang putih, jeringau, dan temu mangga dalam nanopartikel dan disalut dengan teknologi nanopartikel (Devi *et al*., 2015). Nanopartikel merupakan koloid padat yang diformulasikan menggunakan polimer dengan ukuran 1-100 nm, sehingga bahan obat dapat tersalut dan diabsorbsi. Pengembangan nanopartikel dengan

penyalutan kitosan sebagai media penghantaran obat terjadi sangat pesat. Hal ini dikarenakan pemanfaatan nanopartikel memiliki kelebihan yaitu partikel herbal lebih mudah menyebar dalam sirkulasi darah, pencapaian pada target pengobatan lebih akurat dan mampu meningkatkan luas permukaan sehingga kelarutannya meningkat (Purbowatiningrum dkk, 2017).

Metode yang digunakan nanopartikel satu diantaranya adalah metode gelasi ionik yang merupakan teknik utama untuk menimbulkan interaksi ionik menggunakan kitosan sebagai senyawa polikation (Suryani dkk, 2016). Menurut penelitian Koukarasn *et al.* (2012) penggunaan kitosan dan tripolifosfat sebagai bahan sintesis nanopartikel, karena memiliki stabilitas ikatan yang kuat, dampak dari proses ikatan silang antara polianion tripolifosfat dengan oligomer kitosan. Kelebihan kitosan yang lain adalah bersifat *biodegradabel, biocompatibel,* tidak menimbulkan toksisitas, dan baik dalam menghantarkan obat (Amaliyah, 2020).

Model hewan infertil dalam penelitian ini menggunakan hewan coba mencit (*Mus musculus*) galur Balb-C yang diinduksi cisplatin. Peran penting cisplatin dalam hal ini untuk memicu rusaknya folikel pada ovarium mencit (*Mus musculus*). Ciplatin merupakan obat yang digunakan untuk terapi yang memiliki efek samping gonadotoksik, sehingga dapat menimbulkan perubahan siklus estrus, penurunan produksi *Anti-Mullerian Hormone* (AMH), kegagalan ovarium prematur (*Premature Ovarian Failure*), dan peningkatan apoptosis folikuler (Erbas, 2014).

Cisplatin akan memblokir hormon estrogen yang sangat berperan dalam perkembangan ovarium. Menurut Hendarto *et al.* (2013) cisplatin dapat meningkatkan resiko insufisiensi ovarium, kadar estradiol menjadi turun, dan

proses maturasi menjadi terhambat, serta pertumbuhan folikel terganggu. Menurut penelitian sebelumnya penggunaan cisplatin dapat mengganggu struktur dan fisiologis dari sistem reproduksi betina. Hal ini dibuktikan dengan ketidakseimbangan hormon, peningkatan stress oktidatif, biomarker inflamasi, apoptosis, serta perubahan siklus ovarium, peningkatan laju apoptosis folikel, dan penurunan jumlah folikel ovarium tikus betina (Ibrahim *et al.*, 2021).

Menurut Widiarta, dkk (2020) kerja cisplatin masuk ke dalam sel melalui dua jalur yaitu difusi pasif dan aktif. Terjadi pembentukan adisi cisplatin dengan DNA sehingga membatasi replikasi DNA, dan menghasilkan radikal bebas. Produksi radikal bebas yang berlebihan, menyebabkan stres oksidatif sehingga terjadi toksisitas jaringan. ROS memiliki afinitas tinggi untuk komponen seluler seperti lipid, protein, DNA, dan karbohidrat. Hal ini menyebabkan peroksidasi lipid dapat mengubah fluiditas dan permeabilitas biomembran, serta menyebabkan ikatan silang (Kaygusuzoglu *et al.*, 2018).

Penggunaan nanopartikel ini dianggap lebih efektif karena memiliki sifat yang berbeda dengan partikel yang lebih besar. Selain itu pengembangan penelitian terdahulu terkait pengembangan jamu subur kandungan dengan komposisi *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* berbasis nanoteknologi menjadi bekal dalam mengatasi gangguan reproduksi yang lebih aman, dan efektif. Berdasarkan penjabaran latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian terkait potensi nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* dalam memperbaiki kondisi dan meningkatkan jumlah folikel pada ovarium.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu apakah terdapat pengaruh nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* terhadap histologi ovarium mencit betina infertil yang diinduksi dengan cisplatin?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini yaitu untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* terhadap profil histologi ovarium mencit betina infertil yang diinduksi dengan cisplatin.

1.4 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini yaitu pengaruh nanopaertikel kombinasi ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* terhadap profil histologi ovarium mencit betina infertil yang diinduksi dengan cisplatin.

1.5 Manfaat

Manfaat pada penelitian ini adalah :

1. Penellitian bermanfaat untuk penulis dalam memberikan informasi bahwa nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* memiliki potensi terhadap jumlah total dan jumlah jenis folikel ovarium mencit (*Mus musculus*) infertil.
2. Penellitian bermanfaat untuk masyarakat sebagai dasar pengembangan riset terkait penggunaan nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* yang memiliki khasiat dalam mengatasi infertilitas.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Sampel tumbuhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah umbi *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* L yang diambil dari UPT Materia Medika Batu.
2. Hewan coba yang digunakan adalah mencit betina fertil galur Balb-C dengan berat 20-25 gram, berusia 2-3 bulan.
3. Perlakuan infertil dengan cisplatin dosis 5 mg/Kg BB.
4. Infertil yang digunakan pada penelitian adalah infertil reversibel.
5. Sintesis nanopartikel tersalut kitosan menggunakan metode gelasi ionik.
6. Parameter penelitian adalah histologi ovarium terkait jumlah total dan jumlah jenis folikel ovarium yang meliputi folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, dan korpus luteum.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tumbuhan Dalam Perspektif Islam

Allah Subhanahu wata'ala adalah Rabb yang sangat menyayangi ciptaan-Nya, yaitu dengan mencukupi segala kebutuhan makhluk-Nya. Satu diantaranya dengan menurunkan hujan, sebagai sumber utama kehidupan. Sebagaimana dalam firman Allah Subhanahu wata'ala, surah At-Thaaha ayat 53:

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّن نَّبَاتٍ شَتَّىٰ

Artinya : *"Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagaimana hamparan dan Yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan.* ***Maka Kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam****. Makanlah dan gembalakanlah binatang-binatangmu".* (Q.S At-Thaaha [20] : 53).

Menurut Al-Qurtuby (2009) makna *"Fa akhrojnaa bihii"* adalah yang dibajak dan disiangi, karena air yang diturunkan itu dapat menjadi penyebab munculnya tumbuh-tumbuhan. Menurut Al-Mahali & As-Suyuti (2000) bahwa dalam kitab Tafsir Jalalain, terdapat kata *"Syattaa"* yang memiliki kata sifat dari kata *"Azwaajan"* yang bermakna tumbuh-tumbuhan atau dalam arti memiliki perbedaan jenis, warna, bentuk, dan lain-lain. Penjelasan di atas didukung dengan firman Allah Subhanahu wata'ala dalam surah Luqman ayat 10 :

خَلَقَ السَّمَاوَاتِ بِغَيْرِ عَمَدٍ تَرَوْنَهَا ۖ وَأَلْقَىٰ فِي الْأَرْضِ رَوَاسِيَ أَن تَمِيدَ بِكُمْ وَبَثَّ فِيهَا مِن كُلِّ دَابَّةٍ ۚ وَأَنزَلْنَا مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَنبَتْنَا فِيهَا مِن كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya : *"Dia telah menciptakan langit tanpa tiang yang kamu melihatnya dan Dia meletakkan gunung-gunung (di permukaan) bumi supaya bumi itu tidak menggoyangkan kamu, dan memperkembangka biakkan padanya. Dan Kami turunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan padanya segala macam* ***tumbuh-tumbuhan yang baik****".* (QS. Luqman [31]:10).

Menurut Shihab (2002) dalam Tafsir Al-Misbah bahwa Allah Subhanahu wata'ala yang Maha Perkasa dan Maha Bijaksana telah membuktikan kebenaran janji-Nya melalui penciptaan alam semesta. Kata *"Kariim"* bermakna halal, banyak, dan bermanfaat. Tumbuh-tumbuhan yang baik yaitu tumbuhan yang subur dan bermanfaat.

Allah Subhanahu wata'ala telah memerintahkan kepada manusia untuk membaca dan mempelajari isi dari Al-Qur'an. Mempelajari isi kandungan Al-Qur'an perlu pemahaman yang baik karena didalamnya terkandung pengetahuan yang beragam terhadap alam semesta. Maka diantara hasil tadabur ayat Al-Qur'an adalah semakin tumbuhnya kesadaran kita untuk melakukan penelitian, pengamatan dan pengembangan terhadap makhluk ciptaan Allah Subhanahu wata'ala. Hal tersebut merupakan bentuk pengamalan terhadap firman Allah Subhanahu wata'ala dalam surah Al-Jaatsiyah ayat 13 yaitu :

وَسَخَّرَ لَكُم مَّا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ جَمِيعًا مِّنْهُ ۚ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

Artinya : *"dan Dia telah menundukkan untukmu apa yang ada di langit dan apa yang ada di bumi semuanya, (sebagai rahmat) daripada-Nya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang berfikir".* (QS Al- Jaatsiyah [45] :13).

Menurut Al-Mahali & As-Suyuti (2000) dalam Tafsir Jalalain, Allah Subhanahu wata'ala menciptakan semuanya, untuk diambil manfaatnya dengan baik. Demikian tersebut merupakan tanda kekuasaan Allah Subhanahu wata'ala bagi yang berfikir. Menurut Mahran (2006) bahwa ayat tersebut menjelaskan bahwa semua makhluk di jagad raya ini diciptakan bermacam-macam jenis dan ukurannya yang ditundukkan untuk kepentingan manusia atas kehendak Allah Subhanahu wata'ala. Segala nikmat yang ada merupakan bukti kekuasaan Allah

Subhanahu wata'ala bagi kaum yang memikirkan ayat-ayat, mengkajinya dan melakukan penelitian ilmiah.

Keanekaragaman jenis tumbuhan yang Allah Subhanahu wata'ala ciptakan adalah sebuah anugerah, yang dapat dimanfaatkan sebagai obat dalam penyembuhan berbagai penyakit dalam kehidupan manuia. Keanekaragaman jenis tumbuhan tersebut harus dipelajari dan dimanfaatkan, tidak terkecuali pada tanaman bawang putih (*Allium sativum* Linn.), temu mangga (*Curcuma mangga* Val), dan jeringau (*Acorus calamus* L.) yang memiliki kandungan beraneka jenis sehingga dimanfaatkan komponen penyusun jamu subur kandungan Madura.

Berdasarkan ayat-ayat tersebut tergambarkan bahwa nikmat yang telah Allah Subhanahu wata'ala berikan sangat besar dan banyak kepada manusia. Semua yang diciptakan Allah Subhanahu wata'ala, baik yang ada di langit maupun di bumi tidak ada yang sia-sia. Semua yang ada memiliki ibrah dan manfaat masing-masing untuk kehidupan manusia. Fenomena kekuasaan Allah Subhanahu wata'ala ini hanya dapat diketahui bagi kita yang memikirkan dan beriman kepada-Nya.

2.2 Jamu Subur Kandungan (*Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus*)

Etnis Madura terkenal kemampuannya dalam meracik jamu yang dipercaya mampu ampuh dalam mengatasi berbagai macam penyakit. Jenis jamu Madura diklasifikasikan menjadi 3 jenis yaitu jamu khusus suami istri (jamu menyuburkan kandunga, jamu kuat lelaki, jamu empot ayam, galian rapet dan bubuk kembali gadis), jamu khusus perawatan wanita (galian rapet istimewa, empot-empot, lulur kuning, lulur putih, sabun sepet wangi, sabun susu, dupa, dan ratus), dan jamu untuk penyakit (jamu kencing manis, jamu reumatik, jamu asam

urat, jamu asma) (Nurlaila, 2011). Para wanita Madura memiliki tradisi minum jamu dimulai sejak menstruasi pertama sampai dewasa yang berfungsi untuk menyehatkan tubuh (Satriyati, 2017).

Jamu subur kandungan "Jokotole" merupakan slah satu jamu tradisional dari Madura yang dipercaya berkhasiat untuk menjaga, meningkatkan kesuburan dan mengatasi berbagai permasalahn reproduksi (Savitri, 2015). Jamu subur kandungan memiliki komposisi yaitu temu mangga, bawang putih, dan jeringau. Manfaat bawang putih yaitu sebagai antibakteri, antiprotozoa, antijamur, dan immunomodulator. Bawang putih kaya akan senyawa organosulfur (*allicin, diallyl sulfide*, dan *siallyltrisulfide*), alkaloid, steroid, saponin, tanin, dan glikosida (Arekemase *et al.,* 2013). Tiga tumbuhan tersebut merupakan penyusun utama jamu subur kandungan asal Madura yang bermanfaat dalam menyuburkan, memperkuat kehamilan, dan menjaga kebugaran tubuh. Kandungan dari ketiga kombinasi bahan tersebut yaitu flavonoid, alkaloid, dan triterpenoid (Muchtaromah, 2017).

Umbi bawang putih (*Allium sativum* Linn.) berkhasiat sebagai antimikroba. Kemampuan antimikroba bawang putih disebabkan kandungan senyawa organosulfur didalamnya. Salah satu senyawa organosulfur dalam bawang putih adalah allisin dengan jumlah 70-80 persen dari total tiosulfinat di dalam umbi bawang putih (Moulia dkk, 2018). Selain sebagai antimikroba, bawang putih dapat digunakan sebagai antioksidan sehingga mampu memberikan mekanisme pertahanan terhadap radikal bebas, toksik bagi sistem imun, kulit, paru-paru, dan hati (Sulistyorini, 2015).

Gambar 2. 1 Jamu Subur Kandungan PT. Ribkha Maryam Jokotole

Temu mangga (*Curcuma mangga*) memiliki kandungan yaitu senyawa antioksidan antara lain flavonoid, flavon, glikosida, antrakinon, yang berkhasiat untuk mengecilkan rahim setelah melahirkan, mengatasi demam, bronkhitis, peradangan, sakit perut, menambah nafsu makan, dan mengobati penyakit kulit anti alergi (Kamazeri *et al*., 2012). Kandungan kurkumin dalam temu mangga dimanfaatkan sebagai antimikroba (Muchtaromah *et al.*, 2017) dan imunomodulator (Yuandani & Suwarso, 2017).

Jeringau (*Acorus calamus*) memiliki kandungan minyak atsiri dengan unsur kimia utama yaitu fenilpropan, monoterpena, dan termolabiles seskuiterpenoid yang bermanfaat sebagai antiinflamasi, antioksidan, antiseptik, antibakteri, dan antijamur (Hartati, 2012 & Rawal *et al.*, 2015). Komposisi kombinasi ekstrak etanol bawang putih, temu mangga, dan jeringau memiliki aktifitas antioksidan dan antimikroba (Muchtaromah *et al*., 2017). Kombinasi bawang putih, temu mangga, dan jeringau dengan perbandingan (28% :36% :36%) dan (25% :40% :35%) mempunyai aktifitas antioksidan dan antimikroba tinggi (Muchtaromah dkk, 2018).

2.3 Bawang Putih (*Allium sativum*)

Bawang putih merupakan salah satu tanaman obat paling tua yang berasal dari benua Asia (Ovtaviantie *et.al*., 2017). Bawang putih (*Allium sativum*) merupakan keluarga Liliaceae dan genus Allium, yang terdiri dari lebih 600 spesies (Lakshmi *et al*., 2011). Bawang putih (*Allium sativum* L.) dimanfaatkan sebagai salah satu rempah-rempah dalam masakan, dan menjadi komoditas sayuran yang penting bagi masyarakat Indonesia (Amrulloh dkk, 2019). Bawang putih banyak dibudidayakan di lahan pegunungan dengan penyinaran cahaya yang baik (Rahmawati, 2012).

Bentuk daun bawang putih (*Allium sativum* L.) yaitu berbentuk pedang dengan panjang 4-12 cm yang melekat pada batang pohon bawah tanah. Bagian daun jumlahnya sesuai dengan jumlah siung atau anak bawang dan setiap anak bawang dilapisi kulit ari tipis berwarna putih (Untari, 2010). Struktur akar bawang putih adalah akar serabut (Rahmawati, 2012). Bawang putih adalah salah satu jenis umbi yang memiliki bau menyengat ketika dihancurkan. Perbungannya adalah *umbellate* atau umbella kecil. Bunganya layu sejak awal, dan kadang-kadang tidak ada atau jarang terbuka (Divya *et al.*, 2017).

2.3.1 Klasifikasi Bawang Putih (*Allium sativum*)

Klasifikasi bawang putih (*Allium sativum*) adalah (Alam *et al*., 2016) :

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Equisetopsida

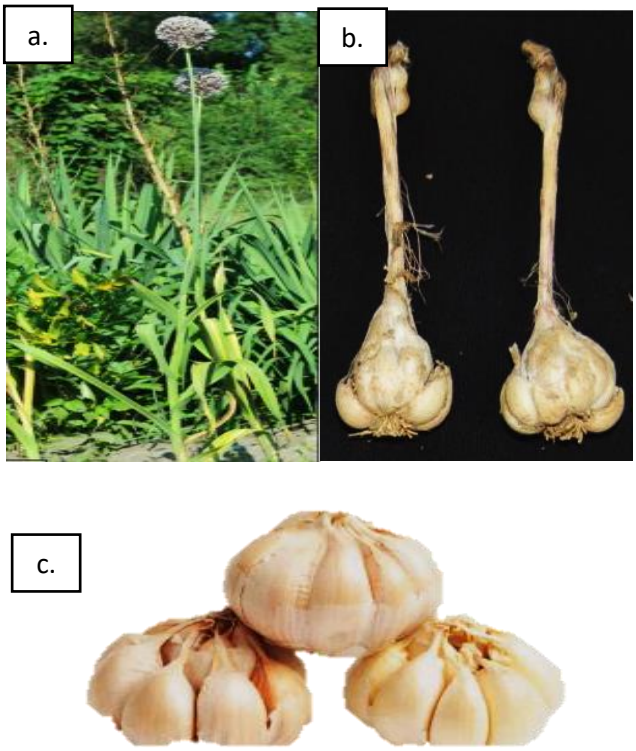
Subkelas : Magnoliidae

Ordo : Asparagales

Famili : Amaryllidaceae

Genus : Allium

Spesies : *Allium sativum* L.



Gambar 2. 2 Bawang Putih (*Allium sativum*) : a = Daun (Najda *et al.*, 2016), b = Batang (Hirata *et al.*, 2016), c = Umbi (Antasari dkk, 2019)

2.3.2 Kandungan Senyawa Aktif Bawang putih (*Allium sativum*)

Bawang putih (*Allium sativum*) tidak hanya dimanfaatkan sebagai bumbu utama masakan namun secara farmakologi berfungsi sebagai antibakteri, antiparasit, antivirus, anti kanker, anti inflamasi, dan imunomodulator (Kaur *et al.*, 2021). Bawang putih (*Allium sativum*) mengandung lebih dari 200 senyawa aktif antara lain *allicin, saltivine, adenosin, ajoene, flavonoid, saponin, tuberholosida, scordinin* (Singh, 2008). Bawang putih memiliki kandungan zat alliin yang akan

menjadi alisin. Alisin mengandung bau sulfur atau belerang yang menjadikan bawang putih memiliki aroma menyengat. Fungsi alisin secra fisiologis adalah sebagai antioksidan, antimitrombotiik, antikanker, antiradang, penurun tekanan darah dan kolesterol (Mardyana, 2017).

Menurut penelitian Basyier (2011) senyawa *Alicin* pada bwang putih bermanfaat untuk membentuk sel baru (regenerasi), senyawa *saltivine* bermanfaat dalam meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan sel, jaringan dan sistem syaraf. Menurut Thomposon,dkk (2006) senyawa kimia fitoestrogen seperti genistein, secoisolariciresinol, glycitein, formononetin, coumestrol, pinoresinol, lariciresinol, daidzein, dan matairesinol, juga terdapat dalam bawang putih. Cara kerja fitoestrogen yaitu berikatan pada reseptor estrogen yang berperan sebagai pengganti estrogen endogen apabila menurun.

2.4 Temu Mangga (*Curcuma mangga*)

Temu mangga merupakan tanaman yang tergolong dalam tanaman semak tahunan yang memiliki ciri khas rimpang berwarna kuning lemon hingga kuning sulfur (Hartono dkk, 2020). Temu mangga tergolong dalam keluarga *Zingiberaceae*, atau biasa disebut dengan keluarga *ginger* (jahe). Istilah "Curcuma" adalah nama genus dari tanaman yang tergolong dalam jenis "Rhizomatus herbal", yang berasal dari keluarga *Zingiberaceae* (Al-indis, 2016). Temu mangga (*Curcuma mangga*) memiliki aroma rimpang yang khas seperti aroma mangga dengan daging rimpang yang berwarna kuning muda (Susanti & Himmatul, 2017). Sumber kuning alami pada rimpang temu mangga banyak digunakan sebagai rempah-rempah, pengawet makanan, zat penyedap rasa, dan untuk pengobatan berbagai penyakit (Xiang dkk, 2011).

Temu mangga (*Curcuma mangga*) merupakan tumbuhan dari famili *Zingiberaceae* dengan ciri morfologi tinggi 50-57 cm. Tumbuhan ini memiliki tipe batang semu dan tipe daun berpelepah dengan bentuk bulan dan lonjong pada ujung dan pangkal. Jenis bunga pada tumbuhan ini adalah majemuk pada ujung batang, dengan bentuk bungan bulir yang berwarna putih dengan ujung ungu muda. Rimpang temu mangga beraroma khas seperti mangga, berwarna kuning, dengan tekstur keras (Arriviani dkk, 2013). Beberapa nama temu mangga (*Curcuma mangga*) di beberapa daerah yang berbeda yaitu di kunyit putih, temu bayangan, kunir putih, temu poh (Jawa), temu pao (Madura), temu mangga, temu putih (Melayu), koneng joho, koneng lalap, koneng bodas, konneng pare (Sunda), dan nama asingnya adalah kha min khao (Thailand), temu pauh (Malaysia) (Satrahidayat, 2016).

2.4.1 Klasifikasi Temu Mangga (*Curcuma mangga*)

Klasifikasi temu mangga (*Curcuma mangga*) adalah sebagai berikut (Lilianah, 2019) :

Kingdom : Plantae

Diviso : Spermatophyta

Sub Divisio :Angiospermae

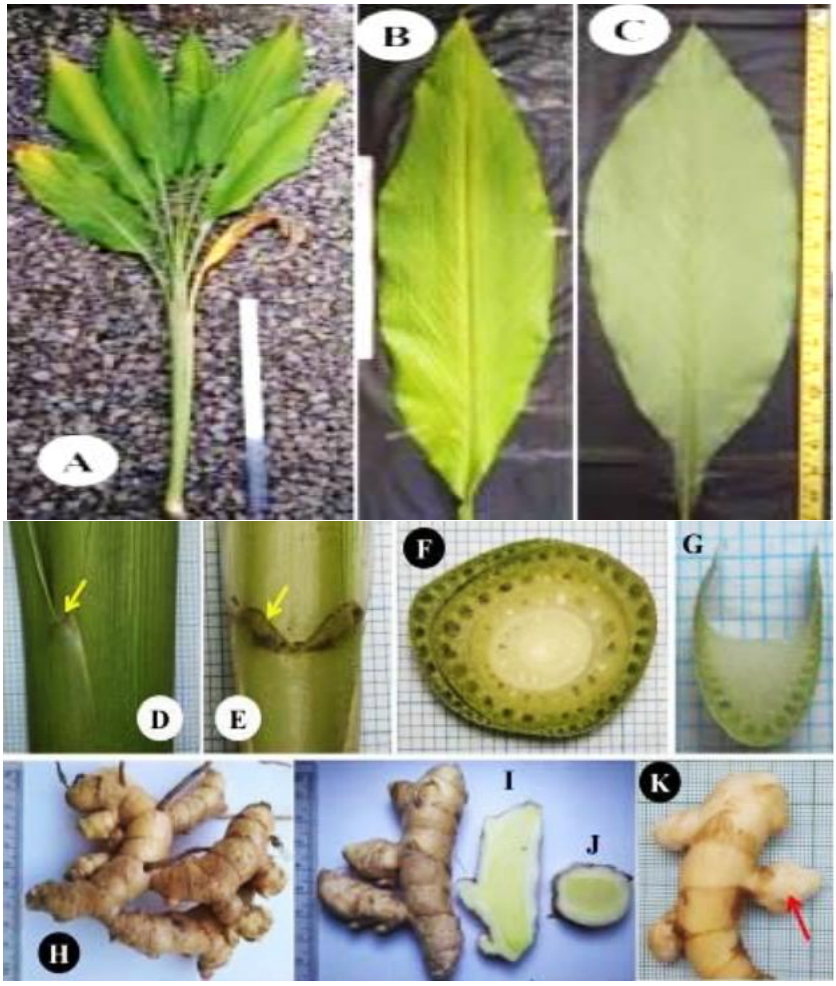
Class : Monocotyledonae

Ordo : Zingiberales

Famili : Zingiberaceae

Genus : Curcuma

Spesies : *Curcuma mangga* Val. & van Zijp.



Gambar 2. 3 Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga*): (A) Penampakan tanaman, (B) Permukaan Adaksial Helaian Daun, (C) Permukaan Abaksial Helaian Daun, (D-E) Ligula Daun, (F) Potongan Melintang Batang Semu, (G) Potongan Melintang Tangkai Daun, (H) Rimpang, (I) Potongan Memanjang Rimpang, (J) Potongan Melintang Rimpang, (K) Kuncup Rimpang (Windarsih *et al.*, 2021)

2.4.2 Kandungan Senyawa Aktif Rimpang Temu Mangga (*Curcuma mangga*)

Kandungan kimia pada temu mangga (*Curcuma mangga*) seperti tanin, kurkumin, gula, minyak atsiri, damar, flavonoid, dan protein toksis (Djojoseputro, 2012). Menurut penelitian Policegoundra *et al*. (2011) senyawa aktif pada temu mangga adalah kurkumoid, volatil, terpenoid dan fenol yang berkhasiat sebagai antioksidan. Senyawa fenol dan kurkumoid pada temu mangga merupakan senyawa polar sehingga dapat dilarutkan menggunakan pelarut polar, sedangkan

terpenoid dan volatile memiliki sifat non polar atau dapat larut dalam pelarut organik. Hartono (2020) menambahkan bahwa temu mangga memiliki aktivitas antioksidan karena kandungan asam p-hidroksisinamat, kurkumin, flavonoid, dan polifenol yang berkhasiat sebagai antiseptik, antitoksin, mencegah kanker, mengecilkan rahim setelah melahirkan, luka, sesak napas.

Menurut penelitian Lailiyah (2018) bahwa temu mangga memiliki bahan aktif triterpenoid dan saponin yang dibutuhkan pada proses fertilisasi, untuk melindungi sel-sel granulosa. Selain itu menurut Tedjo (2005) bahwa temu mangga memiliki efek antioksidan dan komprevensi (pencegah kanker), karena terdapat aktivitas *glutathione peroksidase* dan *glutathione-S-transferase* (GST) secara in vivo.

2.5 Jeringau (*Acorus calamus*)

Jeringau (*Acorus calamus*) merupakan tanaman monokotil yang termasuk dalam famili *Acoraceae,* yang hidup di lahan basah dengan merambat dan bercabang luas (Mamta & Jyoti, 2012). Berbagai macam nama jeringau (*Acorus calamus*) di setiap belahan dunia, antara lain *flag root, sweet sedge, myrtle sedge, sweet myrtle, gladdon, cinnamon sedge, sweet rush, sweet cane, sweet root*, dan *myrtle flag* (Blakumbahan *et al.,* 2010). Sedangkan di Indonesia sendiri, tanaman jeringau juga disebut dengan dringo (Rustini, 2010). Tanaman dringo dapat ditemukan di beberapa wilayah di Indonesia, antara lain Minangkabau, Aceh, Gayo, Batak, Sunda, Jawa, Madura, Flores, Makassar, Bugis, Ambon, dan lainnya (Azizah & Kikita, 2012).

Tanaman jeringau merupakan tanaman herba menahun yang memiliki tinggi sekitar 75 cm. Daunnya berbentuk bulat lanset dengan pertulangan yang

sejajar. Dringo tumbuh pada derah yang lembab seperti di pinggir kolam atau aliran sungai (Hartati dkk, 2012). Jeringau memiliki batang berupa stolon yang bercabang dengan ciri khas rimpang aromatik berbentuk silindris dengan ketebalan lebih dari 2,5 cm. Bagian permukaan luar rimpang berwarna coklat keunguan hingaa coklat terang, sedangkan bagain dalam rimpang berwana putih. Tanaman jerinagu sangat jarang berbunga maupun berbuah. Panjang bunga jeringau berkisar 3 sampai 8 cm, berwarna coklat, dengan bentuk tabung atau silinder dan permukaannya ditutupi banyak duri bundar (Balakumbahan *et al*., 2010).

2.5.1 Klasifikasi Jeringau (*Acorus calamus*)

Klasifikasi tanaman jeringau (*Acorus calamus*) adalah sebagai berikut (Rajput *et al*., 2014) :

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Liliopsida

Ordo : Arales

Famili : Acoraceae

Genus : Acorus L.

Spesies : *Acorus calamus*

Gambar 2. 4 Rimpang Jeringau (*Acorus calamus*) (Khwairakpam *et al.*, 2018)

2.5.2 Kandungan Senyawa Aktif Rimpang Jeringau (*Acorus calamus*)

Kandungan senayawa aktif pada rhizoma rimpang jeringau antara lain β-asarone, α-asarone, sequesterpenes, β-daucosterol, triterpenoid, dan polisakarida larut air (Nandakumar *et al*., 2013). Rimpang dringo memiliki banyak senyawa aktif metabolit sekunder. Salah satu ciri khas tanaman ini adalah memiliki bau yang menyengat yang berasal dari minyak kalamus yang mudah menguap (Effendi & Widjarnako, 2014). Kandungan minyak kalamus (*calamus oil*) pada tanaman dringo dimanfaatkan oleh petani sebagai bahan insektisida nabati (Hasnah dkk, 2012). Selain itu aktivitas antispasmodik, karminatif, anthelmintik, aromatik, ekspektoran, dan stimulan pada jeringau digunakan sebagai pengobatan epilepsi, aromatik, penyakit mental, diare kronis, disentri, sakit perut. Bagian yang digunakan dalam sebagian besar studi eksperimental adalah daun, akar, dan batang tanaman. Rimpang kering jeringau memiliki kandungan beberapa minyak aromatik kuning (Umamaheswari & Rekha, 2018).

Menurut penelitian Wahyuni, dkk (2012), jeringau (*Acorus calamus*) memiliki kandungan senyawa aktif yang dikenal sebagai asaron atau 1,2,4-trimetoksi-5-(1-profenil)-benzena. Komponen utama penyusun minyak atsiri adalah asaron yang terdiri dari 2 furan, 8 fenol, 35 senyawa karbonil, 56 alkohol,

dan 67 hidrokarbon. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa tanaman jeringau mengandung senyawa aktif sakuranin pada daunnya yang memiliki efek antihiperlipidemia (Pakasi & Christiana, 2013).

2.6 Pembuatan Ektrak dengan Metode Maserasi

Maserasi merupakan salah satu metode ekstraksi dengan cara memasukkan serbuk tanaman dan pelarut ke dalam wadah inert yang ditutup rapat pada suhu kamar (Tetti, 2014). Tahapan mekanisme maserasi terdiri dari tiga tahapan. Tahap pertama adalah tanaman yang akan digunakan sebagai bahan penelitian diubah bentuk menjadi bubuk serbuk melalui proses penggilingan, agar terjadi kontak yang baik antara pelarut dan bahan. Setelah penggilingan, tahap kedua pelarut yang dipilih ditambahkan dalam bejana tertutup. Kemudian, tahap ketiga cairan disaring dan residu padat dari proses ekstraksi ini ditekan untuk bisa didapat sejumlah besar larutan yang tersumbat. Selama proses maserasi sesekali dilakukan pengadukan untuk meningkatkan proses difusi dan menghilangkan larutan pekat dari permukaan sampel, sehingga diperoleh hasil ekstraksi yang lebih banyak (Mathoes dkk, 2014).

Faktor-faktor yang mempengaruhi ekstrasi dengan metode maserasi yaitu waktu suhu, jenis pelarut, perbandingan bahan dan pelarut, dan ukuran partikel (Chairunnisa dkk, 2019). Beberapa kelebihan dari metode maserasi adalah tidak perlu pemanasan sehingga kecil kemungkinan bahan alam menjadi rusak, pemilihan pelarut berdasarkan kelarutan dan polaritasnya memudahkan pemisahan bahan alam dan sampel (Istiqomah, 2013). Kekurangan metode ini adalah banyak waktu yang dibutuhkan, pelarut yang digunakan cukup banyak, beberapa senyawa dapat hilang (Tetti, 2014). Menurut penelitian Wahyuni & Widjanarko (2015)

semakin lama terjadi kontak antara bahan dan pelarut mengakibatkan banyaknya jumlah sel yang pecha dan bahan aktif yang terlarut.

2.7 Cisplatin

Cisplatin merupakan agen anti-kanker yang pertama kali dikenal pada tahun 1845. Cisplatin dikenal dengan nama cisplatinum atau cis-diamminedichloroplatinum (II) (Lestari dkk, 2021). Cisplatin merupakan obat platinum yang diberikan secara intravena melalui bolus injeksi intravena (pada volume besar dalam waktu singkat) atau melalui infus intravena lambat, dan saat obat berada dalam aliran darah, obat akan berikatan dengan serum albumin. Satu diantara mekanisme obat-obatan platinum yang masuk ke dalam sel adalah transporter tembaga dengan afinitas tinggi. Kemudian terjadi konsentrasi garam dan hilangnya kelompok zat terlarut obat (klorida atau ligan berbasis karboksilat) setelah memasuki sel (Oun *et al.,* 2018).

Mekanisme kerja cisplatin yaitu ketika masuk ke dalam sel, maka terjadi ikatan dengan residu purin, sehingga DNA terjadi kerusakan, pembelahan sel terhambat, dan menyebabkan kematian apoptosis sel. Sel akan mengontrol keseimbangan ROS saat kondisi fisiologis, dengan menggunakan sistem scavenger (menurunkan glutathione-GSH), dismustase superoksid-SOD, dan katalase-CAT), akan tetapi akan terjadi kelebihan ROS yang dapat merusak protein sel, lipid, dan DNA apabila dibawah kondisi stres. Hal ini dapat menyebabkan lesi pada sel berkontribusi dalam kerusakan sel. Bagian terpenting dari kerja toksisitas cisplatin adalah stres oksidatif (Khalidah, 2020).

Cisplatin merupakan obat sitotoksik yang dapat meningkatkan ROS dalam sel dan akumulasi ROS yang akan menginduksi pelepasan sitokrom-c dari mitokondria.

Cisplatin menyebabkan kerusakan pada mitokondria melalui mekanisme ikatan silang dalam DNA dan dengan demikian dapat mengganggu replikasi dan transkripsi sel. Sitokrom-c kemudian akan mengaktifkan caspases 8,9, dan 3 yang menyebabkan apoptosis atau gangguan perkembangan sel progenitor (Syahbani *et al.,* 2020).

2.8 Nanopartikel

Nanoteknologi adalah salah satu ilmu di bidang teknologi yang melibatkan molekul dengan ukuran kurang dari 1000 nanometer (Ayumi, 2018). Beberapa tahun terakhir aplikasi nanoteknologi menjadi sangat menarik di berbagai bidang seperti kimia, biologi, fisika, dan rekayasa genetika (Kurniasari & Atun, 2017). Proses nanoteknologi menggunakan perlakuan terhadap struktur atom, molekul, atau senyawa untuk menghasilkan bahan dan alat dengan karakter khusus dengan mengurangi ukuran menjadi struktur terkecil. Sifat yang ditampilkan oleh nanopartikel sangat berbeda dibanding molekul yang berukuran besar seperti reaktivita kimia, konduktivitas listrik, magnetisme, efek optik, dan kekuatan fisik yang bermanfaat dalam pengobatan menjadi lebih cepat dan efisien menembus membran sel (Desai *et al*., 2005).

Menurut Nagi *et al.* (2012), pembuatan partikel nano untuk menghindari mekanisme pertahanan tubuh, memiliki kelarutan yang tinggi karena adanya lingkungan hidrofilik dan hidrofobik serta efek samping yang rendah. Partikel nano yang sekecil itu tidak pernah luput dari pengawasan Allah Subhanahu wata’ala. Karena sekecil apapun makhluk ataupun benda di muka bumi ini selalu dalam jangkauan ilmu-Nya Allah Subhanahu wata’ala. Maka dengan mentadabburi partikel nano dan makhluk Allah Subhanahu wata’ala yang kecil

merupakan bentuk pengakuan kelemahan manusia terhadap keagungan Allah Subhanahu wata'ala, sebagaimana dalam firman Allah Subhanahu wata'ala surah Yunus ayat 61 :

وَمَا تَكُونُ فِي شَأْنٍ وَمَا تَتْلُو مِنْهُ مِن قُرْآنٍ وَلَا تَعْمَلُونَ مِنْ عَمَلٍ إِلَّا كُنَّا عَلَيْكُمْ شُهُودًا إِذْ تُفِيضُونَ فِيهِ ۚ وَمَا يَعْزُبُ عَن رَّبِّكَ مِن مِّثْقَالِ ذَرَّةٍ فِي الْأَرْضِ وَلَا فِي السَّمَاءِ وَلَا أَصْغَرَ مِن ذَٰلِكَ وَلَا أَكْبَرَ إِلَّا فِي كِتَابٍ مُّبِينٍ

Artinya : *"Kamu tidak berada dalam suatu keadaan dan tidak membaca suatu ayat dari Al-Qur'an dan kamu tidak mengerjakan suatu pekerjaan, melainkan Kami menjadi saksi atasmu di waktu kamu melakukannya. Tidak luput dari pengetahuan Tuhanmu biarpun sebesar zarrah (atom) di bumi ataupun langit. Tidak ada yang lebih kecil dan tidak (pula) yang lebih besar dari itu, melainkan (semua tercatat) dalam kitab yang nyata (Laul Mahfudz)"*. (QS. Yunus [10] : 61).

Menurut Abdullah (1994) dalam Tafsir Al-Qurtuby bahwa Allah Subhanahu wata'ala akan mengawasi kamu, bagaimanapun keadaan kamu dan apa yang kamu lakukan. Menurut Tafsir At-Thabari, kata *"Illaa fii kitaabim mubiin"* bermana tidak ada sesuatu yang terjadi kecuali telah diperhitungkan Allah Subhanahu wata'ala. Tidak ada satupun makhluk yang ada di bumi maupun di langit dari pengetahuan Allah Subhanahu wata'ala (At-Thabari, 2007).

Menurut Purwanto (2008) bahwa Allah Subhanahu wata'ala akan mengetahui dan mengawasi setiap apa yang terjadi di alam semesta yang telah tertulis dalam *Lauh Mahfudz*, meskipun hal tersebut sebesar biji zarrah. Al-Qur'an menggunakan kata *"Zarrah"* untuk sesuatu yang paling kecil, dan yang lazim dari kata ini adalah semut kecil atau partikel debu kecil. Namun, apabila dengan ukuran partikel yang sangat kecil tersebut Allah Subhanahu wata'ala telah menghendaki, maka akan mendatangkan manfaat. Seperti halnya pada nanopartikel, meskipun memiliki ukuran yang sangat kecil, tidak dapat dilihat

mata secara langsung namun diyakini dapat dijadikan sebagai agen penghantar obat yang baik.

Identifikasi nanopartikel berdasarkan ukuran, morfologi, dan muatan permukaannya, menggunakan teknik mikroskopis canggih seperti *scanning electron microscopy* (SEM), *transmission electron microscopy* (TEM), dan *atomic force microscopy* (AFM). Rata-rata diameter partikel, distribusi ukuran dan muatannya berpengaruh terhadap stabilitas fiik dan distribusi in vivo dari nanopartikel. Teknik mikroskop elektron berguna dalam memastikan bentuk keseluruhan nanopartikel polimer yang juga dapat menentukan toksisitasnya. Muatan permukaan nanopartikel mempengaruhi stabilitas fisik, redispersibilitas dispersi serta kinerja in vivo (Pal dkk, 2011).

2.8.1 Jenis-Jenis Nanopartikel

Nanopartikel dibagi menjadi nanokristal dan nanocarrier. Nanokristal adalah pembentukan dari beberapa gabungan molekul yang membentuk kristal. Nanokristal memiliki gaya elektrostatik sehingga tidak membutuhkan banyak surfaktan dan mengurangi kemungkinan keracunan dari bahan tambahan . Jenis nanopatikel yang kedua adalah nanocarrier yang merupakan pembawa dalam ukuran nanometer. Nanocarrier memiliki beberapa macam yaitu (Rawat *et al*, 2006):

1. Nanotube

   Nanotube merupakan bentuk tube dalam skala nanometer dengan rongga di tengah dan struktur yang menyerupai sangkar, hasil dari lembaran atom yang tsudah diproses. Nanotube merupakan sistem penghantar obat dalam gen dengan bentuk yang menyerupai asam nukleat.

2. Nanoliposom

   Nanoliposom merupakan vesikel berlapis ganda konsenstris dengan vesikel berlapis ganda yang terdapat cariran di dalamnya. Liposom terbentuk dari kristal cair lapis ganda yang mengembang dan lapisan lipid tipis yang terhidrasi. Liposom banyak digunakan sebagai obat sediaan kosmetik (Rachmawati *et al.*, 2007). Manfaat dari liposom adalah sebagai perlindungan dari degradasi biologis pada obat sebelum sampai pada target (Martien, 2012).

3. Nanopartikel Lipid Padat

   Nanopartikel lipid padat adalah partikel dengan ukuran 20-1000 nanometer yang terbuat dari lipid padat. Partikel nanopartikel lipid padat dapat terdistribusi secara baik dalam larutan surfaktan maupun air. Inti dari partikel ini memiliki lapisan monolayer fosfolipid yang mengandung obat yang dilarutkan dalam lipid padat yang dilelehkan. Nanaopartikel lipid padat dapat digunakan sebagai agen transfeksi antivirus sehingga nanopartikel ini tidak beracun (Rawa *et al*, 2006).

4. Misel

   Misel merupakan agregat molekul ampifatik dengan sifat hidrofob terdisposisi di bagian dalam inti, yang dapat menyatu dengan larutan air sehingga membentuk misel. Keunggulan dari misel adalah disolusi lambat secara in vivo karena stabilitas termodinamik dalam larutan fisiologis yang baik (Rachmawati *et al*, 2007).

5. Dendrimer

   Dendrimer merupakan makromolekul dengan caang-cabang di sekililing inti serta dapat diubah bentuk dan ukurannya sesuai yang diinginkan. Dendrimer dibuat dari monomer tipe Abn, dengan lapisan unit percabangan berlipat ganda (n^2, n^3) jumlah grup fungsional perifal. Dendrimer bermanfaat sebagai zat penyalut untuk melindungi obat ketika menuju target sehingga mengurangi terjadinya toksitas (Rachmawati *et al*, 2007).

6. Nanopartikel Polimerik

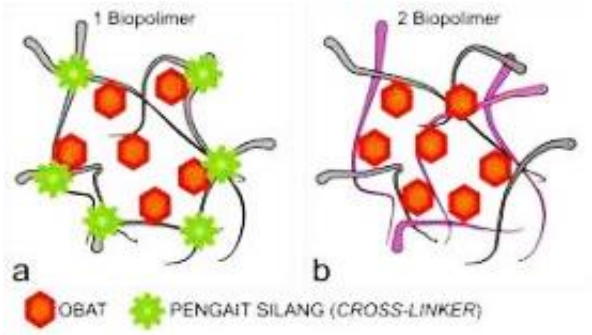
   Nanopartikel polimerik dibagi menjadi dua yaitu nanokapsul dan nanosfer. Bagian nanokapsul terdiri atas polimer dengan posisi membentuk dinding yang melindungi inti dalam di mana obat dijerat. Nanosfer terbentuk dari senyawa obat yang terdispersi dan matrik polimer di dalamnya. Polimer alam yang bisa dihunakan dalam nanopartikel ini adalah kitosan, sementara polimer yang biasa digunakan adalah poli asam glikolat (PGA), poli alkilsianiakrilat (PACA), poli asam laktat (PLA), dan lainnya (Rawat *et al*, 2006).

7. Nanopatikel *Cross Link*

   Nanopartikel *cross link* merupakan nanopartikel yang terbentuk dari hasil sambung silang antara pasangan ion dengan elektrolitnya. Ikatan sambung silang yang dihasilkan terjadi secara ionik maupun kovalen. Metode gelasi ionik adalah metode yang sesuai dalam pembuatan nanopatikel cross link, karena penggunaan pasangan ion sangat sesuai untuk protein dan menghindari proses pengadukan berlebihan, penggunaan pelarut organik, dan panas yang tinggi (Vaughn & Williams, 2007).

2.8.2 Sintesis Nanopartikel Metode Gelasi Ionik

Metode yang digunakan dalam pembuatan nanopartikel salah satunya adalah metode gelasi ionik. Metode gelasi ionik adalah metode yang digunakan dalam pembuatan nanopartikel kitosan dengan menggunakan *sodium triphosphate* (STPP) sebagai polianion (De Paz *et al*., 2011). Penelitian Putri, dkk (2018) mennjelaskan bahwa metode gelasi ionik terjadi interksi elektrostatik antara gugus amina yang bermuatan positif pada kitosan akan bertaut silang, dengan polianion yang bermuatan negatif pada NaTPP, sehingga membentuk struktur intramolekul tiga dimensi. Proses pembentukan nanopartikel menggunakan metode gelasi ionik dibedakan menjadi 2 jenis yaitu sistem 1 biopolimer dan 2 biopolimer. Sistem 1 biopolimer memiliki perbedaan muatan dengan obat yang terserap, sedangkan pada sistem 2 biopolimer memiliki gugus dengan sifat yang berbeda, hal ini menyebabkan obat dapat terserap dalam polimer (Gambar 2.5) (Martien, dkk, 2012).

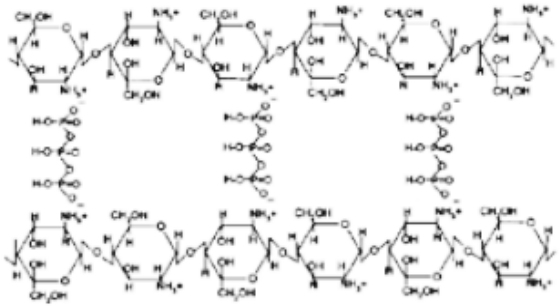


Gambar 2. 5 Sistem Biopolimer Metode Gelasi Ionik dalam Menyerap Obat
(Martien dkk, 2012)

Keuntungan menggunakan metode gelasi ionik pada pembentukan nanopartikel yaitu prosenya yang sederhana atau mudah, pelarut yang digunakan

berasal dari organik serta prosesnya dapat dikontrol dengan mudah (Mardliyati dkk, 2012). Menurut penelitian Dustgani *et al.* (2008) nanopartikel kitosan memiliki ukuran 256-350 nm yang diukur dengan menggunakan hamburan sinar laser dinamis (*dinamic laser light scattering*). Ahmed & Bader (2016) menambahkan bahwa nanopartikel kitosan dapat menghantarkan bahan terapeutik seperti peptida, protein, vaksin, DNA, dan obat-obatan menuju target pengobatan baik melalui parental maupun nonparenteral. Hal ini terjadi karena terdapat proses ikatan silang *(cross link*) antara oligomer kitosan dengan polianion tripolifosfat yang menghasilkan stabilitas ikatan yang kuat (Koukaras *et al.*, 2012).

Kitosan adalah biopolimer alami yang menarik karena adanya gugus amino reaktif san grup fungsional hidroksil (Irianto & Ijah, 2011). Menurut Sugita (2009) kitosan merupakan poli-(2-amino-a-deoksi-β(1-4)-D-glukopiranosa), dengan rumus molekul $(C_6H_{11}NO_4)n$ hasil dari proses deasetilasi alkalin dari kitin (Gambar 2.6). Kitin merupakan bahan organik yang melimpah dengan jumlah terbanyak kedua setelah selulosa. Kitin diperoleh dari eksoskeleton hewan krustasea, moluska, dan serangga. Sifat kitosan adalah tidak beracun, biokompatibel, biodegradabel, dan memiliki sifat mukoadhesif (Suryani, 2016). Selain itu kitosan pada gugus amoniumnya terdapat muatan positif sehingga dapat berinteraksi ionik dengan asam sialat pada membran intestinal saluran pencernaan (Vllasalilu *et al.*, 2010).



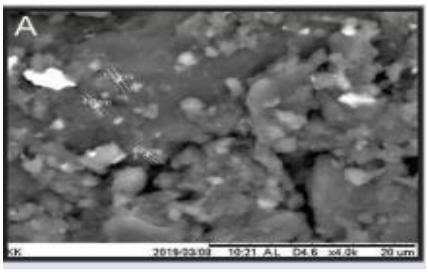
Gambar 2. 6 *Croos link* Kitosan (Putri dkk, 2018)

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

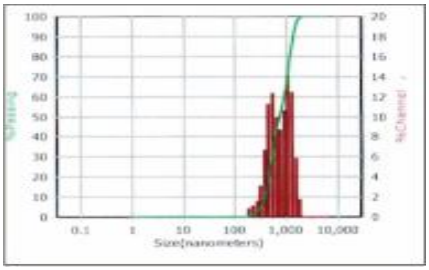
Karakterisasi nanopartikel berfungsi sebagai cara untuk memperkirakan kinerja, dan merancang nanopartikel. Hal tersebut dapat menjadi pengembangan formulasi serta mengatasi masalah-masalah dalam proses pembuatan nanopartikel. Proses karakterisasi nanopartikel meliputi ukuran, distribusi ukuran partikel, serta morfologi partikel (Wirasti dkk, 2021). Analisis yang digunakan pada karakteristik sampel nanopartikel antara lain SEM, FITR, XRD, PSA (Muchtaromah *et al.,* 2020).

Analisis SEM berfungsi untuk mengetahui morfologi partikel (Kasim dkk, 2020). Muchtaromah *et al.,* (2020) bahwa kegunaan analisis SEM yaitu sebagai pengecekan sampel nanopartikel kombinasi ekstrak dengan bentuk bulat seperti bola. Hasil yang diperoleh dari analisis SEM adalah terdapat berbagai macam ukuran berkisar 400-500 nm (Gambar 2.7). Kemudian, penggunaan analisis PSA untuk mengetahui sebaran dan menentukan ukuran partikel sampel nanopartikel kombinasi ekstrak. Hasil yang diperoleh dengan analisis PSA adalah sebaran ukuran partikel berkisar 300-1.000 nm (Gambar 2.8) (Muchtaromah *et al.,* 2020). Parmitha, dkk (2019) menambahkan hasil yang diperoleh menggunakan PSA

yaitu intensitas, nomor, volume, sehingga dapat mengetahui kondisi sampel secara keseluruhan.



Gambar 2. 7 Hasil analisis SEM nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* yang tersalut kitosan dengan lama waktu sonikasi 90 menit perbesaran 40x (Muchtaromah *et al.,* 2020)



Gambar 2. 8 Hasil analisis PSA nanopartikel kombinasi *Allium sativum, Curcuma mangga, dan Acorus calamus* yang tersalut kitosan dengan lama waktu sonikasi 90 menit (Muchtaromah *et al.,* 2020)

2.10 Infertilitas

Infertillitas adalah kondisi dimana pasangan suami istri yang telah menikah satu tahun atau lebih dan telah melakukan hubungan seksual secara teratur tanpa menggunakan kontrasepsi namun tidak memperoleh kehamilan (Dillasamola, 2020). Infertilitas adalah masalah reproduksi yang sering terjadi pada 1 dan 6 pasangan pria dan wanita di seluruh dunia (Nath & Deb, 2015). Faktor penyebab infertilitas terbagi menjadi dua kategori yaitu faktor non organik

dan faktor organik. Faktor non organik antara lain usia pasangan suami istri, frekuensi senggama, dan pola hidup. Faktor organik yaitu masalah vagina, masalah uterus, dan masalah tuba (Dillasamola, 2020).

Terdapat jenis-jenis infertilitas yaitu infertilitas primer, dan infertilitas sekunder (Saraswati, 2015):

a. Infertilitas primer, merupakan kondisi wanita yang belum pernah mengalami kehamilan meskipun melakukan hubungan seksual secara teratur tanpa perlindungan kontrasepsi selama 12 bulan.
b. Infertilitas sekunder, merupakan kondisi wanita yang sebelumnya pernah hamil, namun dalam periode 1 tahun atau lebih tidak mengalami kehamilan, meskipun melakukan hubungan seksual secara teratur tanpa perlindungan kontrasepsi.

Menurut penelitian Kashani & Akhondzadeh (2017) perubahan siklus menstruasi, ovulasi, masalah hormonal dapat menyebabkan infertilitas. Total kasus infertilitas pada wanita dapat mencapai 50% (Hanson dkk, 2017), akan tetapi sebanyak 25% penyebab infertilitas masih belum diketahui (Kashani & Akhondzade, 2017). Menurut Dhyani, dkk (2020) presentase pasangan subur di Indonesia yang mengalami infertilitas sebesar 10%.

2.11 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit merupakan hewan famili Muridae. Mencit liar atau mencit rumah adalah hewan satu spesies dengan mencit laboratorium. Galur mencit yang digunakan di laboratorium sekarang merupakan keturunan dari mencit liar yang telah melalui proses peternakan selektif. Ciri-ciri mencit antara lain memiliki mata merah, ekor merah muda dengan ukuran lebih panjang dari kepala, tekstur rambut

lembut dan halus, bentuk hidung kerucut terpotong, dan bentuk badan silindris agak membesar ke belakang warna putih (Nugroho, 2018). Bobot mencit dewasa umur 2-3 bulan memiliki berat rata-rata 18-35 gr. Rentan hidup mencit cukup singkat yaitu kurang lebih 1-2 tahun dengan masa reproduksi hingga umur 1,5 tahun. Proses perkawinan mencit dapat dilakukan di usia 8 minggu dengan masa kehamilan 19-20 hari. Mencit betina setiap lahiran akan melahirkan 6-15 ekor anak (Akbar, 2010).

Sikluas estrus merupakan bagian terpenting untuk menentukan waktu siklus reproduksi dalam ovarium mencit berlangsung normal. Mencit mengalami siklus mencit selama 4-5 hari (Sjahfirdi *et al.*, 2013). Fase estrus mencit terdiri dari 4 fase utama yaitu proestrus, estrus, metestrus, dan diestrus. Ciri-ciri fase proestrus yaitu terdapat sejumlah sel primodial, *small intemediet*, dan *large intermediet*. Ciri-ciri fase estrus ditandai dengan peningkatan sel-sel superfisial. Selanjutnya ciri fase metestrus ditandai dengan sel leukosit yang mengelilingi sel superfisial. Dan ciri fase diestrus ditandai dengan munculnya sel primodial dan masih ditemukan adanya sel leukosit (Balumbi dkk, 2021).

Gambar 2. 9 Mencit (*Mus musculus)* (Abdullah, 2021)

Klasifikasi mencit (*Mus musculus*) menurut Nugroho (2018) adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia

Filum :Chordata

Sub filum :Vertebrata

Class :Mamalia

Sub class :Theria

Ordo :Rodentia

Sub ordo :Myomorpha

Famili :Muridae

Sub family :Murinae

Genus :Mus

Spesies :*Mus musculus*

Mencit meruapakan salah satu makhluk Allah Subhanahu wata'ala yang berkaki empat, yang dimanfaatkan untuk kepentingan manusia. Terkait keanekaragaman alat gerak yang dimilikinya, Allah Subhanahu wata'ala memberikan penjelasan dalam Al-Qur'an surah An-Nur ayat 45 :

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِّن مَّاءٍ ۖ فَمِنْهُم مَّن يَمْشِي عَلَىٰ بَطْنِهِ وَمِنْهُم مَّن يَمْشِي عَلَىٰ بَطْنِهِ وَمِنْهُم مَّن يَمْشِي عَلَىٰ رِجْلَيْنِ وَمِنْهُم مَّن يَمْشِي عَلَىٰ إِنَّ اللَّهَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ

Artinya : *"Dan Allah telah menciptakan semua jenis hewan dari air, Maka sebagian dari hewan itu ada yang berjalan di atas perutnya dan sebagian berjalan dengan dua kaki sedang sebagian (yang lain) berjalan dengan empat kaki. Allah menciptakan apa yang dikehendaki-Nya, sesungguhnya Allah Maha Kuasa atas segala sesuatu".*(QS. An-Nur [24] : 45).

Menurut Abdullah (2004) dalam Tafsir Ibnu Kastir bahwa Allah Subhanahu wata'ala menyebutkan kekuasaan-Nya yang Maha sempurna, dan kerajaan-Nya yang Maha Agung yaitu dengan menciptakan beragam jenis makhluk dalam bentuk, alat gerak, warna. Allah Subhanahu wata'ala menciptakan sesuatu atas kehendak-Nya, atas kekuasaann-Nya. Karena jika Allah Subhanahu wata'ala menghendaki sesuatu, hal tersebut pasti akan terjadi, dan jika tidak dikehendaki-Nya pasti tidak akan terjadi.

Menurut Rosidy (2008) ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah Subhanahu wata'ala telah menciptakan makhluk hidup yaitu hewan dengan beragam alat gerak yang dimiliki masing-masing hewan tersebut. Ada yang berjalan di atas perutnya dan sebagian berjalan dengan dua kaki sedang sebagian yang lain berjalan dengan empat kaki. Keanekaragaman hewan tersebut menjadi sebuah fenomena yang sangat unik untuk dikaji guna membedakan antara hewan yang satu dengan yang lainnya. Umumnya manusia membedakan hewan berdasarkan ciri-ciri yang diamati, makanan, penampilan, tingkah laku, cara berkembang biak, habitatnya, dan lain-lain.

Salah satu jenis hewan yang berkaki empat adalah mencit. Mencit digunakan sebagai hewan model untuk mempelajari pengetahuan dasar genetika kualitatif dan kuantitatif maupun metode pemuliaan, karena mencit memiliki genome yang sangat mirip dengan sapi, babi, dan manusia (Schuler, 2006). Menurut Fianti (2017) dan Herman *et al*. (2019) mencit memiliki siklus hidup relaif pendek, banyaknya jumlah anak per kelahiran, mudah ditangani, memiliki karakteristik reprodukssi yang mirip dengan hewan mamalia lain, struktur

anatomi, fisiologi serta genetik yang mirip dengan manusia sering digunakan sebagai hewan coba di laboratorium.

Memperhatikan *ethical clearance* terhadap hewan yang dimanfaatkan sebagai hewan percobaan adalah hal yang sangat penting. Aturan etika hewan memiliki prinsip untuk mengatur peneliti agar tetap bertanggung jawab terhadap semua penggunaan hewan uji, baik mulai dari pemeliharaan sebelum digunakan sebagai hewan percobaan hingga digunakan sebagai sampel penelitian. Kemudian, proses pemindahan dari tempat asal hewan uji, hingga menuju ke tempat penelitian tetap diperhatikan dengan baik (Nugroho, 2018).

2.12 Ovarium

2.12.1 Anatomi Ovarium

Ovarium merupakan organ reproduksi pada betina yang utama, dengan jumlah sepasang dan terletak di dalam rongga perut. Peran ovarium adalah menghasilkan sel telur (ovum) yang masak, produksi hormon progesteron yang berfungsi dalam memelihara masa kehamilan dan sekresi hormon estrogen yang berfungsi untuk mempertahankan sifat sekunder dan membantu dalam tahap oogenesis (Nugroho, 2018). Ovarium berbentuk buah kenari yang mempunyai panjang sekitar 1,5 inchi atau 4 cm, lebar 1,5 cm, dan tebal 1 cm, terletak di kiri dan di kanan, dekat dengan dinding pelvis di fosa ovarika (Ellis, 2006). Fungsi ovarium dapat dioptimalisasikan dengan meningkatnya jumlah folikel yang didukung oleh morfologi ovarium yang baik (Ramadhani *et al.*, 2017).

Salah satu bentuk kesempurnaan makhluk hidup adalah kemampuannya dalam bereproduksi, dengan dimilikinya organ reproduksi yang dimilikinya. Komponen penting organ reproduksi pada betina salah satunya adalah ovarium.

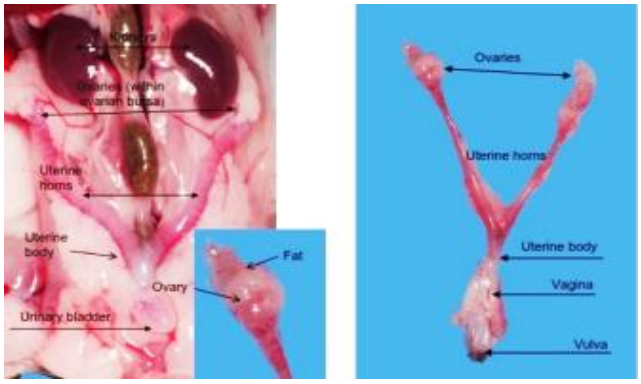
Allah Subhanahu wata'ala memberikan penjelasan dalam Al-Qur'an surah Al-A'la ayat 2-3:

ٱلَّذِي خَلَقَ فَسَوَّىٰ

Artinya : *"Yang menciptakan, lalu menyempurnakan (ciptaan-Nya)".* (Q.S Al-A'la [87] : 2).

Tafsir An-Nur menjelaskan bahwa Allah Subhanahu Wata'ala telah menciptakan semuanya dan menyususnnya dalam keadaan yang sangat sempurna (Ash-Shiddieqy, 2003). Menurut Al-Misbah menjelaskan bahwa kata *"Khalaqa"* menggambarkan segala yang tercipta. Allah Subhanahu Wata'ala telah menciptakan semua makhluk dan menyempurnakan ciptaan-Nya itu, sehingga masing-masing dapat melaksanakan peranannya dengan baik sebagai tujuan dari penciptaan-Nya.

Berdasarkan penelitian Amin & Shamim (2012) ovarium mencit dapat dibedakan menjadi dua bagian yaitu bagian luar dan dalam. Pada bagian luar adalah korteks. Korteks terdiri atas stroma padat selular yang terbentuk dari jala serat retikulin dan sel gelendong yang mengandung folikel ovarium. Fungsi sel stroma ini adalah menyokong perkembangan teka folikel. Sementara pada bagian dalam adalah medula yang menyatu dengan jaringan ikat vaskular mesovarium di hilus. Medula terdiri atas jaringan ikat fibroelastis longgar, pembuluh limfa, dan syaraf.

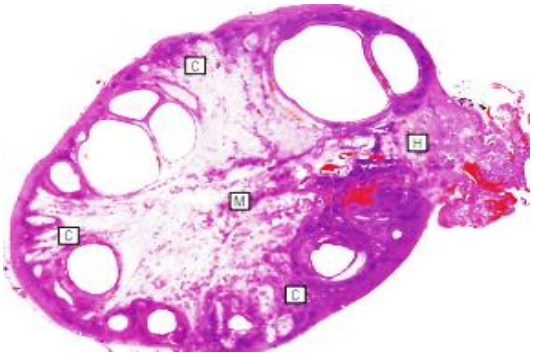


Gambar 2. 10 Anatomi Ovarium Mencit (*Mus musculus*) (Nugroho, 2018)

2.12.2 Histologi Ovarium

Ovarium terbagi dalam 3 bagian yaitu korteks luar, medula di sentral dan pintu ovarium (hilum) (Campbell, 2008). Hilum memiliki pembuluh darah, saluran limfe, dan syaraf yang dapat masuk dan keluar dari ovarium hingga menuju ke medula, inti pusat ovarium. Selain itu ovarium mengandung sisa-sisa embrionik dari duktus wolfii dan kelompok hilus atau sel hilar. Sisa kandungan embrionik dari duktus wolfii akan bertahan, berfungsi sebagai tubulus ireguler yang dilapisi epitel pipih. Medula ovarium memiliki kandungan gugus sel stroma yang identik dengan sel stroma yang menempati di beberapa bagian korteks. Komponen korteks ovarium terdiri atas stroma pendukung, dan struktur yang memproduksi gamet beserta derivatnya (Lowe & Anderson, 2015).

Ovarium dilapisi oleh satu lapisan epitel germinativum dengan bentuk pipih dan kuboid. Selanjutnya, terdapat jaringan ikat yaitu tunika albugenia pada lapisan profundal epitel (Hamny dkk, 2010). Fungsi ovarium sebagai sintesis dan sekresi hormon-hormon steroid (progesteron oleh korpus luteum setelah ovulasi, dan estrogen oleh teka interna folikel, pembentukan dan pematangan folikel untuk menjadi ovum (Erlia & Jekti, 2017).

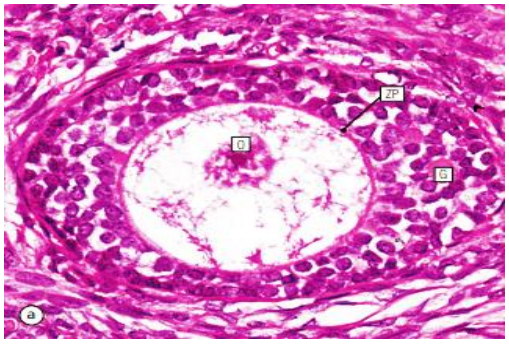


Gambar 2. 11 Histologi Ovarium : Hilum (H), Medula (M), dan Korteks (C) (Lowe & Anderson, 2015)

2.12.2.1 Folikel Primer

Tahap awal dari folikulogenesis dimulai dari perekrutan folikel primordial dalam jumlah banyak yang berada di bagian korteks ovarium. Tekanan jaringan dalam stroma pada korteks ovarium akan mengatur perekrutan tersebut. Selanjutnya, akan terjadi penurunan kepadatan stroma secara bertahap dari korteks hingga pada bagian medula (Woodruff & Shea, 2011). Tahapan pertumbuhan folikel yaitu folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier dan folikel de graaf (Campbell, 2008).

Folikel primer ditandai dengan perubahan lapisan pregranulosa menjadi selapis sel folikel bentuk kubus (Anwar, 2005). Ciri-ciri folikel primer menurut Richings *et al.,* (2006) memiliki satu lapis sel granulosa kuboid yang mengelilingi oosit yang sedang tumbuh, denga ukuran yang lebih besar dari oosit folikel primordial, dengan inti yang terlihat eksentrik. Zona pelusida folikel primer yang berada di sekitar oosit berbentuk teratur dan tebal.

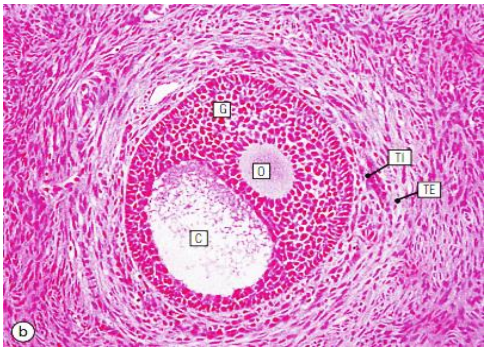


Gambar 2. 12 Folikel Primer : Sel granulosa (G), Zona pelusida (ZP), Oosit (O) (Lowe & Amderson, 2015)

2.12.2.2 Folikel Sekunder

Folikel preantal (sekunder) adalah folikel yang memiliki struktur teka interna dan teka eksterna. Folikel sekunder ditandai dengan maturasi folikel yang berlanjut, sehingga sel granulosa semakin menebal, dan terjadi diferensiasi lapisan luar sel stroma ovarium menjadi dua lapisan. Lapisan teka interna mengalami peningkatan ukuran seperti ketika terjadi pengembangan sel-sel retikulum endoplasma halus yang menonjol, dan mitokondria dengan krista tubuler yang memproduksi hormon steroid. Sel teka interna ini bertugas dakam mensekresikan estrogen. , dan menambah jaringan kapiler yang menonjol. Sementara lapisan luar sel stroma (sel teka eksterna) tidak diketahui fungsi sekresinya dengan bentuk kecil dan padat (Lowe & Amderson, 2015).

Ciri-ciri folikel sekunder menurut Ramadhani (2017) adalah memiliki oosit dengan diameter 70 µm yang dikelilingi oleh beberapa lapis sel granulosa , zona pelusida, antrum sudah mulai tersebar di lapisan granulosa. Folikel sekunder memiliki lapisan membran basal yang kaku, berfungsi untuk menjaga kekompakan stratifikasi lapisan sel granulosa . Selanjutnya folikel sekunder akan mengalami seleksi untuk menghasilkan folikel tersier (Anita *et al.*, 2021).



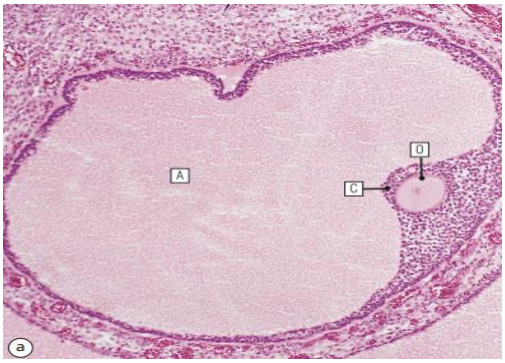
Gambar 2. 13 Folikel Sekunder : Sel granulosa (G), Kavumberisi cairan (C), Teka interna (TI), Teka eksterna (TE), Oosit (O) (Lowe & Amderson, 2015)

2.12.2.3 Folikel Tersier

Folikel antral (tersier) ditandai dengan semakin besarnya folikel dan memproduksi lebih banyak cairan folikel yang kemudian berkumpul di tengah folikel. Cairan di tengah ini enjadi ciri khas folikel antral. Cairan ini berisi hormon, growth factor, dan sitokin yang berfungsi mematangkan oosit. Menurut penelitian Rusmiatik (2013) kandungan cairan antrum yaitu steroid, protein, elektrolit, dan proteoglycans. Folikel tersier merupakan folikel yang sudah matang yang siap untuk mengalami ovulasi dan merupakan folikel paling besar (Anwar, 2005). Menurut Ramadhani dkk (2017) ciri folikel tersier adalah memiliki diameter oosit 70 µm dan oosit yang dikelilingi oleh zona pelusida, dan sel granulosa, antum.

Kondisi folikel tersier ketika proses pembelahan, akan terisi cairan yang berasal dari lapisan sel granulosa yang mengelilingi oosit. Lapisan ini mengalami pembesaran untuk membentuk antrum atau rongga yang berisi cairan yang kaya akan asam hialuronat. Letak oosit yang terletak pada satu posisi folikel, dan dipisahkan oleh sel granulosa (*cumulus oophorus*) dari cairan folikel. Kondisi

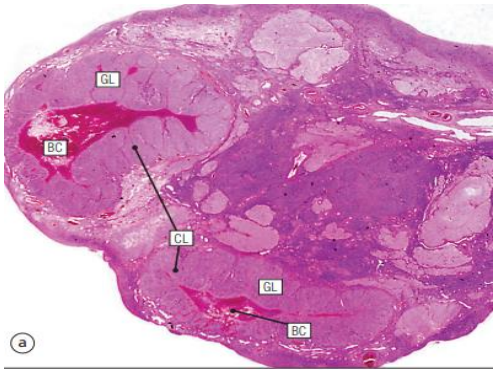
tersebut dinamakan folikel folikel tersier yang sudah matang dan siap untuk ovulasi (Lowe & Anderson, 2015).



Gambar 2. 14 Folikel Tersier : Antrum (A), Oosit (O), *Cumulus oophorus* (C) (Lowe & Amderson, 2015)

2.10.2.4 Korpus Luteum

Korpus luteum merupakan hasil dari sisa-sisa folikel yang berubah karena keberlanjutan sekresi LH dari kelenjar pituitari. Lumen yang disebut sebagai *corpus haemorrhagicum* mengalami fibrosis progresif dalam beberapa minggu berikutnya. Perubahan yang terjadi pada sel granulosa adalah LH menginduksi luteinisasi yang dapat mengubah sisa folikel menjadi struktur endokrin. Selanjutnya, terjadi pertumbuhan sel granulosa dan memperoleh jaringan retikulum endoplasma yang halus, sehingga mengalami distensi dengan lipid yang disebut dengan sel granulosa lutein yang akan mensekresi progestteron (Lowe & Amderson, 2015). Ciri-ciri korpus luteum adalah terdapat bekas folikel yang pecah dan menjadi berkerut. Sel-sel granulosa dan sel-sel teka pada korpus luteum akan membesar, membentuk sel-sel lutein granulosa dan sel-sel lutein teka. Apabila tidak terjadi implantasi, korpus luteum akan berdegenerasi, dan sel-sel sisa akan difagosit oleh makrofag (Na' ima dkk, 2012).



Gambar 2. 15 Korpus luteum : Korpus Luteum (CL), Gumpalan darah (BC), Sel granulosa lutein (GL) (Lowe & Amderson, 2015)

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) yang terdiri atas lima perlakuan dan enam ulangan yaitu mencit tanpa perlakuan apapun hanya diberi pelarut aquades (K-), mencit yang diinduksi cisplatin 5 mg/kgBB dan diberi nanopartikel kombinasi esktrak bawang putih, temu mangga dan jeringau dosis 0 mg/kg BB (K+), mencit yang diinduksi cisplatin 5 mg/kgBB dan diberi nanopartikel kombinasi esktrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau dosis 25 mg/kg BB (P1), mencit yang diinduksi cisplatin 5 mg/kgBB dan diberi nanopartikel kombinasi esktrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau dosis 50 mg/kg BB (P2), mencit yang diinduksi cisplatin 5 mg/kg BB dan diberi jamu subur kandungan Jokotole dosis 75 mg/kg BB (P3).

Menurut Supranto (2000) sampel mencit yang digunakan dalam penelitian ini dihitung dengan rumus (t-1) (n-1) ≥15 :

n = perlakuan

t = ulangan

Diketahui : t = 5

Dijawab : (5-1) (n-1) ≥ 15

4 (n-1) > 15

4n – 4 > 15

4n > 15 + 4

4n > 19

$$n > 19/4$$

$$n > = 4, 75 = 5$$

Jumlah mencit = 5 x 5 = 25 ekor

Berdasarkan hasil perhitungan dari banyaknya pengulangan, diperoleh minimal ulangan yang digunakan adalah 5 kali pada setiap perlakuan. Pengulangan yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 6 kali ulangan, sehingga total mencit yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30 ekor.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari 2022 sampai Maret 2022 pada dua lokasi berbeda yaitu Laboratorium di Laboratorium Fisiologi Hewan dan Hewan Coba Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dan Laboratorium Farmasetika Universitas Ma Chung Malang.

3.3 Alat dan Bahan Penelitian

3.3.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok, yaitu pada proses ektraksi dan sintesis nanopartikel meliputi *incubator* (Memmert Un-55), *sentrifuge* (Thermo Scientific Heraeus Labokuge 200), *hot plate* (Thermplyne), *sonicator* (Cole Pamer CV188), *high pressure homogenizer* (IKA T-25 Ultra Turtax), *rotary vacuum evaporator, deep freezer* (Thermo), timbangan analitik, gelas beaker (IWAKI), pipet, spatula, stirrer, botol flakon, ependorf 15 ml, mortar dan alu. Alat yang digunakan dalam perlakuan hewan coba adalah kandang hewan coba, wadah pakan, sonde lambung, pipet tetes, botol sampel, mikroskop cahaya, wadah minum, objek glass, dan seperangkat alat bedah.

3.3.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu pada proses ekstraksi dan sintesis nanopartikel meliputi adalah simplisia bawang putih (*Allium sativum*) 100 gr, simplisia temu mangga (*Curcuma mangga*) 100 gr, simpliasia jeringau (*Acorus calamus*) 100 gr, tween 80, ethanol 70%, sodium triphosfat (STPP), kertas saring, kertas label, kitosan, dan asam asetat. Bahan yang digunakan untuk proses hewan coba dan pengamatan histologi ovarium adalah jamu subur kandungan (PT Ribkha Jokotole), cotton bud, alkohol 70%, 80%, 90%, absolut, hematoxilin (Sigma-Aldrich), xylol, aquades, NaCl 0,9%, dan giemsa (Sigma Aldrich), dan entelan.

3.4 Kegiatan Penelitian

3.4.1 Persiapan Hewan Coba

Tahapan persiapan hewan coba dimulai dengan mempersiapkan kandang hewan coba berupa bak plastik dengan penutup kawat dari ram, wadah minum, wadah pakan, dan sekam sebagai alas. Sebelum diberi perlakuan hewan coba (mencit betina fertil) berumur 2-3 bulan dengan berat 20-25 gram, diaklimatisasi selama 1 minggu dengan pemberian pakan BR 1 dan minum secara adlibitum.

3.4.2 Pembagian Kelompok Perlakuan

Kelompok perlakuan pada penelitian ini dibagi menjadi lima perlakuan dan enam ulangan, yang masing-masing perlakuan digunakan aquades sebagai pelarut:

1. Kelompok 1 (Kontrol negatif / K-) mencit normal yang tidak diberi perlakuan, hanya pelarut aquades.

2. Kelompok 2 (Kontrol positif / K+) mencit normal yang diinduksi cisplatin dosis 5 mg/kg BB.
3. Kelompok 3 (Perlakuan 1 / P1) mencit normal yang diinduksi cisplatin dosis 5 mg/kg BB dan diberi nanopartikel kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau dosis 25 mg/kg BB.
4. Kelompok 4 (Perlakuan 2 / P2) mencit normal yang diinduksi cisplatin dosis 5 mg/kg BB dan diberi nanopartikel kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau dosis 50 mg/kg BB.
5. Kelompok 5 (Perlakuan 3 / P3) mencit normal yang diinduksi cisplatin 5 mg/kg BB dan diberi jamu subur kandungan Jokotole dosis 75 mg/kg BB pada mencit.

3.4.3 Preparasi Sampel Tumbuhan *Allium sativum, Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus*

Preparasi sampel tumbuhan pada penelitian ini menggunakan metode maserasi perbandingan 1 : 4. Komposisi ekstraksi terdiri dari 36 gr simplisia bawang putih, 36 gr temu mangga, dan 28 gr jeringau dimasukkan ke dalam gelas beaker. Kemudian ditambahkan pelarut etanol 70% sebanyak 300 ml dalam 100 gr simplisia. Larutan tersebut diaduk dan didiamkan dalam waktu 24 jam, selanjutnya maserat dalam gelas beaker disaring menggunakan kertas saring. Ampas hasil penyaringan direndam kembali dengan etanol dengan perbandingan yang sama yaitu 3 kali penyaringan. Pemekatan ekstrak menggunakan metode *rotary vacuum evaporator* dengan suhu 50ºC (Chairunnisa *et al*., 2019).

3.4.4 Pembuatan Nanopartikel

Prosedur pembuatan nanopartikel yaitu siapkan 3 ml asam asetat glasial dalam 597 ml aquades, kemudian menambahkan 3 gram kitosan dan

dihomogenkan. Larutan STTP 0,6 gr ditambahkan ke dalam 120 ml aquades, dan dihomogenizer selama 10 menit dengan kecepatan 10.000 rpm. Memasukkan kombinasi ekstrak bawang putih, temu mangga, dan jeringau 0,6 gr. Kemudian dihomogenizer dengan kecepatan 10.000 rpm selama 10 menit. Menambahkan tween 80 dengan ukuran 1 ml dan dihomogenkan menggunakan *high pressure homogenizer* dengan kecepatan 10.000 rpm selama 60 menit. Larutan tersebut selanjutnya disonikasi pada frekuensi 20 kHz dengan amplitude 80% selama 90 menit. Hasil dari sonikasi dimasukkan dalam tube ukuran 15 ml untuk disentrifugasi selama 30 menit dengan kecepatan 6.000 rpm. Pengambilan pellet hasil sentrifugasi kemudian memasukkannya ke dalam cawan petri untuk dianginkan dalama incubator. Pellet yang telah kering, kemudian dihaluskan dengan nitrogen cair untuk memperoleh serbuk nanopartikel (Pakki *et al*., 2016, di modifikasi).

3.4.5 Pemberian Cisplatin

Cisplatin yang diberikan untuk membuat kondisi mencit infertil menurut penelitian Yucebilgin *et al.,* (2004) adalah cisplatin dengan dosis 5 mg/Kg BB yang diberikan dengan injeksi *single dose* secara interperitonial. Mencit yang telah diaklimatisasi 1 minggu kemudian disuntik cisplatin sebanyak 5 ml melalui injeksi peritonial.

3.4.6 Pemeriksaan Siklus Estrus Melalui Apusan Vagina

Siklus estrus ditentukan dengan cara ulas vagina yang dilakukan swab vagina setiap 24 jam sekali selama 28 hari pengamatan dalam masa perlakuan. Tahapannya adalah diulaskan cotton bu yang telah dicelupkan NaCl fisiologis 0,9%, kemudian diulaskan ke dinding vagina mencit dan diputar 360º. Setelah itu,

hasil ulas vagina dioleskan pada gelas objek. Kemudian selama 10 menit, gelas objek tersebut direndam dalam metanol 70%, selanjutnya diangkat, lalu dibiarkan mengering. Kemudian dilakukan perwarnaan giemsa selama 30 menit, dicuci menggunakan air mengalir, dan dikeringkan. Terakhir ulas vagina diamati di bawah mikrokskop (Simatauw & Adrien, 2019).

3.4.7 Penentuan Dosis Jamu Subur Kandungan

Perlakuan jamu subur kandungan pada penelitian sebelumnya Muchtaromah dkk (2017) yaitu 75 mg/kgBB. Jamu subur kandungan diminum 2 x sehari, masing-masing 4 kapsul dengan dosis 500 mg/kgBB setiap satu kapsul , dengan menggunakan perhitungan faktor konversi 0,018 (Laurance, 1964) sebagai berikut :

Dosis pada manusia	= 500 mg x 8
	= 4000 mg/kgBB
Dosis pada mencit	= 4.000 x 0,018
	= 72 mg/kgBB
	= 75 mg/kgBB

3.4.8 Pemberian Perlakuan

Pemberian perlakuan pada mencit diawali dengan aklimatisasi mencit selama 1 minggu. Kemudian mencit diberi nanopartikel kombinasi ekstrak melalui oral yaitu pencekokan menggunakan apuit 2 ml. Pemberian kombinasi nanopartikel ekstrak pada fase estrus dilakukan setiap hari selama 15 hari (3 kali siklus estrus).

3.4.9 Pembuatan Preparat Histologi Ovarium

Preparat histologi dibuat dengan cara preparasi ovarium menggunakan pewarnaan Hematoxilin Eosin (HE). Langkah pertama adalah ovarium yang telah difiksai dengan formalin 4% dicuci menggunakan aquades selama 5 menit, dehidrasi dalam alkohol bertingkat mulai 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100%, masing-masing selama 30 menit. Sisa alkohol dibersihkan dengan proses clearing yaitu ovarium direndam dalam xylol I, xylol II masing-masing selama 1 jam. Proses infiltrasi, organ dimasukkan dalam parafin I, parafin II, parafin III 60º C, masing-masing selama 1 jam. Selanjutnya adalah proses embedding (penanaman) yaitu ovarium dimasukkan kedalam kotak parafin selama 24 jam. Kemudian dilakukan sectioning (pengirisan) melalui pendiaman dalam blok parafin selama beberapa saat kemudian dipotong dengan mikroton dengan ketebalan 6 mikron (Talakua & Adrien, 2020).

Hasil pengirisan yang telah diambil, dioleskan gelas objek dengan albunin gliserin, kemudian diletakkan pada hot plate dengan suhu 40ºC untuk merentangkan hasil irisan dan melelehkan parafin pada gelas ukur. Selanjutnya adalah proses *staning* (pewarnaan) menggunakan xylol I, xylol II yang direndam bersama preparat selama 15-30 menit. Kemudian preparat dimasukkan kedalam alkohol 100%, 90%, 80%, 70%, dan 30% selama 3 menit. Proses selanjutnya adalah preparat direndam dalam hematoxilin 1% selama 2-10 menit dalam aquades, direndam dengan air selama 3 menit kemudian preparat direndam dalam eosin I alkohol 50%, eosin II alkohol 100%, masing-masing selama 3 menit. Selanjutnya selama 3 menit preparat direndam dalam xylol I, xylol II, kemudian

preparat dikeringkan, selanjutnya ditutup dengan kaca gelas menggunakan entelan (Talakua & Adrien, 2020).

3.4.10 Pengamatan Profil Histologi Ovarium

Pengumpulan data profil histologi ovarium meliputi pengamatan kondisi dan perhitungan jumlah folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, dan *corpus luteum* secara mikroskopis menggunakan metode kuantitatif. Pengamatan sediaan histologi irisan ovarium masing-masing dilakukan pada lima lapang pandang dalam satu slide menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 100 kali. Hasil yang didapat dari setiap lapang pandang dibuat rataannya, kemudian dianalisa secara statistika terkait jumlah total dan jumlah jenis folikel ovarium, sedangkan hasil pengamatan kondisi folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, dan *corpus luteum* disajikan secara deskriptif melalui foto histologi (Purnama, 2017).

3.5 Analisis Data

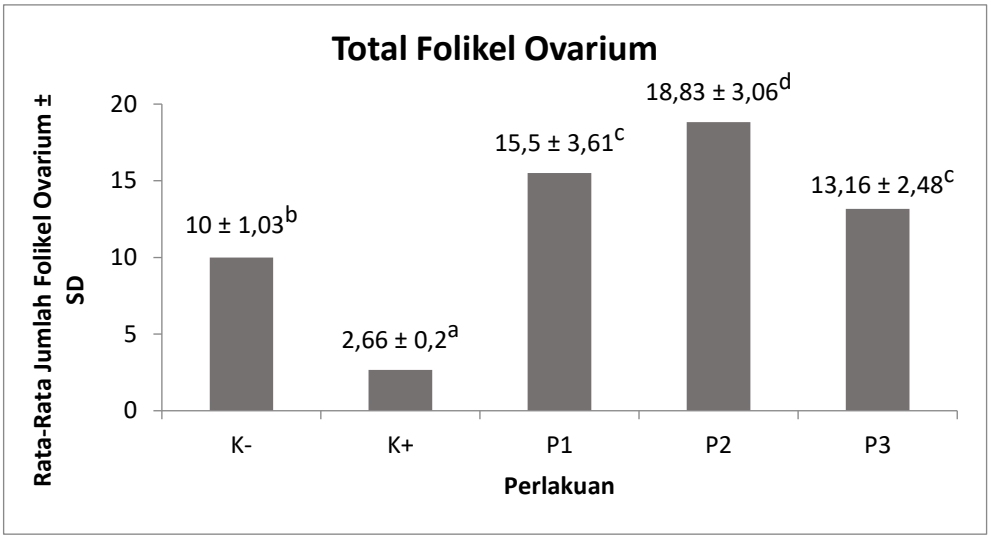
Data rata-rata jumlah folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, folikel de graf, dan corpus luteum yang telah diperoleh dari setiap perlakuan dan ulangan diuji normalitasnya menggunakan *kolmogorov smirnov* dan diuji homogenitasnya menggunakan *levene test*. Jika data terdistribusi normal dan homogen, maka analisis dilanjut dengan uji ANOVA. Jika diperoleh F hitung > F tabel 5% maka selanjutnya data dianalisis menggunakan uji DMRT (*Duncan Multiple Range Test*) dengan taraf $\alpha > 0{,}05$.

BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pengaruh Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *Allium stivum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* Terhadap Jumlah Folikel Ovarium Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Cisplatin

Ovarium merupakan organ reproduksi yang sangat berperan penting pada proses kehamilan wanita, sebagai sintesis dan sekresi hormon-hormon steroid progesteron oleh korpus luteum setelah ovulasi, dan estrogen oleh teka interna folikel, pembentukan dan pematangan folikel untuk menjadi ovum. Penelitian tentang pengaruh pemberian nanopartikel kombinasi ekstrak *A. sativum, C. Mangga,* dan *A. calamu*s terhadap jumlah folikel ovarium mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi cisplatin menggunakan sampel darah mencit, diketahui bahwa uji normalitas penelitian ini memiliki nilai signifikansi p=0,200 (p>0,05) (Lampiran 3), yang menunjukkan bahwa data berdistribusi normal, sedangkan berdasarkan uji homogenitas, didapatkan nilai signifikansi p=0,187 (p>0,05) (Lampiran 3), yang menunjukkan bahwa data bersifat homogen.

Data yang telah normal dan homogen, dilanjutkan menggunakan uji *One Way ANOVA* dengan hasil nilai signifikansi p=0,000 (p<0,05) (Lampiran 3). Hal ini menunjukkan bahwa H0 ditolak dan H1 diterima, sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok data tersebut. Data tersebut kemudian dilanjutkan menngunakan uji DMRT (*Duncan Multiple Range Test*) dengan taraf α = 5%, untuk mengetahui perbedaan antara masing-masing perlakuan. Berdasarkan hasil uji DMRT diketahui bahwa nilai rata-rata jumlah total folikel ovarium, yang meliputi folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, dan korpus luteum disajikan pada (Gambar 4.1) sebagai berikut:



Gambar 4. 1 Diagram Rata-Rata dari Pengaruh Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *A. sativum, C. mangga,* dan *A. calamus* terhadap Total Folikel Ovarium Mencit (*Mus musculus*)

Hasil Uji DMRT (Gambar 4.1) diketahui bahwa pada perlakuan P2 (cisplatin + nanopartikel dosis 50 mg/kg BB), memiliki nilai rata-rata paling tinggi yaitu sebesar 18,83 ± 3,06 yang berbeda nyata dengan K+ (cisplatin), K- (aquades), P1 (cisplatin + nanopartikel dosis 25 mg/kg BB) dan P3 (cisplatin + jamu subur kandungan dosis 75 mg/kg BB). Kemudian P1 (cisplatin + nanopartikel dosis 25 mg/kg BB) tidak berbeda nyata dengan P3 (cisplatin + jamu subur kandungan dosis 75 mg/kg BB) karena mempunyai notasi dengan huruf yang sama. Kelompok mencit K- (aquades) memiliki nilai rata-rata yang berbeda nyata dengan perlakuan yang lain. Kemudian kelompok mencit K+ (cisplatin) memiliki nilai rata-rata paling rendah yaitu 2,66 ± 0,2 dan berbeda nyata dengan keempat perlakuan yang lain.

Pemberian nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* berdasarkan uji fitokimia yang dilakukan oleh Muchtaromah (2020) bahwa terdapat kandungan senyawa triterpenoid, flavonoid, dan alkaloid yang dapat merangsang pembentukan estrogen pada tubuh, karena

memiliki kemiripan struktur dengan estrogen dalam tubuh yang disebut fitoestrogen. Menurut Septian dkk (2017) fitoestrogen merupakan senyawa yang mirip dengan esrtrogen dalam tubuh, yang dapat ditemukan pada makanan nabati seperti kacang-kacangan, sayur-sayuran, dan buah-buahan. Fitoestrogen dapat membantu mengikat reseptor estrogen yang masih kosong, sehingga dapat meningkatkan respon seluler pada tubuh (Wocklawek *et al.*, 2013).

Senyawa isoflavon juga memiliki efek estrogenik, hal ini terkait dengan struktur isoflavvon yang dapat ditransformasikan menjadi equol yang memiliki kemiripan struktur fenolik dengan estrogen (Trisunuwati, 2016). Isoflavon merupakan senyawa polifenol utama yang memiliki aktifitas fitoestrogen dalam golongan flavonoid pada tumbuhan. Kandungan isoflavon hampir sama dengan flavonoid yang terdiri dari dua cincin benzena (A-ring dan B-ring) yang diikat pada piran heterosiklik (C-ring) (Yuniati *et al.*, 2018). Isoflavon pada penelitian banyak dilaporkan memiliki manfaat farmakologi (Wang *et al.*, 2013).

Kombinasi nanopartikel dari ketiga tumbuhan tersebut selain memiliki kandungan fitoestrogen juga dapat meningkatkan aktivitas antioksidan, yang dapat mempengaruhi faktor hormonal mencit, sehingga terjadi perbaikan jumlah folikel ovarium pada mencit. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu oleh Muchtaromah *et al.,* (2020) bahwa aktivitas antioksidan alami dari *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* antara lain flavonoid, alkaloid, kurkuminoid, minyak atsiri, dan triterpenoid yang dapat mengurangi tingkat peradangan pada tikus, meningkatkan aktivitas antioksidan ovarium, antijamur, dan imunomodulator. Antioksidan adalah senyawa yang mengikat molekul reaktif

dan radikal bebas, sehingga dapat menghentikan penyakit degeneratif dan kerusakan sel (Wakhidah & Mirwa, 2021).

Beberapa senyawa fitokimia pada *Allium sativum* yang memiliki aktivitas antioksidan adalah flavonoid, adenosin, ahoene, triterpenoid, dan alkaloid (Aisyah, 2020). Kemudian pada *Curcuma mangga* memiliki kandungan kurkumin, polifenol, flavonoid, *p*-hidroksisnamat sebagai antioksidan, antitoksin, dan antipiretik (Hartono dkk, 2020), serta kandungan saponin, tanin, minyak atsiri, flavonoid, asaron, fenol, dan alkaloid pada *Acorus calamus* yang berkhasiat sebagai antioksidan, antisifilis, antitoksik, dan antiinflamasi (Purwanti & Ressi, 2022). Kandungan senyawa-senyawa tersebut dapat meredam masuknya radikal bebas pada tubuh. Aktivitas antioksdian akan mendonorkan satu elektronnya ke senyawa yang bersifat oksidan, yang bertujuan agar aktivitas senyawa tersebut terhambat, sehingga sel dapat terlindungi dengan baik dari toksisitas radikal bebas terutama dari kelompok ROS (Dwimayasanti, 2018).

Mekanisme terjadinya peningkatan jumlah folikel pada ovarium disebabkan aktivitas fitoestrogen pada ketiga kombinasi tumbuhan tersebut, yang mirip dengan estrogen endogen. Senyawa fitoestrogen akan berikatan dengan reseptor estrogen endogen, kemudian masuk ke dalam nukleus. Terjadi proses transkripsi dan translasi di dalam nukleus, sehingga mengahsilkan proliferasi sel (Marquez *et al.*, 2012). Fitoestrogen akan berdifusi melalui membran sel dan mengikat *ER* dalam sel target. Kemudian fitoestrogen akan bertindak seperti modulator reseptor estrogen selektif yang memiliki tindakan diferensial sebagai agonis atau antagonis pada jaringan. Selanjutnya fitoestrogen dengan reseptor berpindah ke nukleus, dan terjadi pengikatan DNA, estrogen elemen respon, serta

merangsang pembentukan protein baru oleh mRNA, sehingga meningkatkan aktifitas sel target yang ditunjukkan dengan terjadinya proliferasi sel (Mostrom & Timothy, 2011).

Senyawa fitoestrogen memiliki struktur mirip dengan estrogen endogen (E2) yang akan aktif melalui jalur genom klasik, sehingga dapat berikatan dengan *Erα*, sementara pada *Erβ* berada di nukleus dan sitoplasma. Fitoestrogen berperan dalam menstimulus atau menghambat ekspresi protein *Erα* dan *Erβ*. Selain itu stimulasi fitoestrogen dapat terjadi pada mRNA estrogen pada jaringan reproduksi (Dusza *et al.,* 2020). Reseptor esrtogen berada pada uterus, ovarium, vesikula urinaria, paru-paru, pembuluh darah, dan otak (Pasaribu dkk, 2018). Efek estrogenik pada isoflavon dan fitoestrogen dapat meningkatkan kadar estrogen dalam darah sehingga menstimulus hipotalamus untuk mensekresikan GnRH agar memacu pengeluaran FSH yang meningkatkan folikulogenesis (Trisunuwati, 2016).

Mekanisme senyawa bioaktif pada nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* masuk ke dalam tubuh melalui proses farmakokinetik yang meliputi absorbsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Absorbsi pada obat terjadi melalui membran ke dalam saluran pencernaan kemudian masuk ke dalam sirkulasi sistematik, yakni pembuluh darah (Patel & Kirkpatric, 2018). Selanjutnya obat akan didistribusikan ke organ-organ dan jaringan termasuk reseptor, kemudian dihasilkan efek pengobatan. Besarnya respon yang dihasilkan ditentukan oleh obat yang berikatan dengan reseptor. Memasuki proses metabolisme obat, terjadi pengubahan senyawa obat menjadi bentuk lebih polar agar mudah untuk disekresi (Nasution, 2015). Enzim dan

transporter yang memetabolisme obat berperan penting dalam proses farmakokinetik (Anker et al., 2018). Tahapan terakhir adalah ekskresi, dimana terjadi pengeluaran obat dari tubuh melalui ginjal. Menurut Borghardt *et al.* (2018) ekskresi obat melalui ginjal bergantung pada laju filtrasi glomerulus, peningkatan protein, sekresi tubulus, dan reabsorpsi tubulus.

Berdasarkan (Gambar 4.1) terdapat perbedaan yang signifikan antara P2 (cisplatin + nanopartikel dosis 50 mg/kg BB) dengan P3 (cisplatin + jamu subur kandungan dosis 75 mg/kg BB) yang dapat disebabkan oleh faktor teknologi nanopartikel yang memiliki kelarutan yang lebih baik dibandingkan jamu yang masih dalam bentuk ekstrak yang kasar. Dzakwan & Widodo (2019) melaporkan bahwa rendahnya kelarutan obat dapat berdampak pada laju disolusi yang rendah dalam pencernaan. Kelebihan dari nanopartikel satu diantaranya memiliki tingkat kelarutan yang tinggi. Menurut penelitian Kritika *et al.* (2013) bahwa rendahnya tingkat kelarutan berdampak pada resiko tingkat toksisitas yang tinggi didalam tubuh. Solusi hal tersebut adalah dengan teknologi nanopartikel. Penggunaan nanopartikel merupakan sebuah perlindungan agar senyawa fitoestrogen yang diterapikan dalam tubuh dapat terserap dengan baik. Hal ini sesuai dengan Rather *et al.* (2013) penggunaan nanopartikel bermanfaat dalam perlindungan hormon sehingga dapat mengendalikan proses pelepasan agen senyawa bioaktif yang berkelanjutan dan mempermudah proses trnasportasi menuju organ target.

Perlakuan P1 (cisplatin + nanopartikel dosis 25 mg/kg BB) dengan P3 (cisplatin + jamu subur kandungan dosis 75 mg/kg BB) berdasarkan hasil uji lanjut DMRT diketahui bahwa dua perlakuan tersebut tidak berbeda nyata karena mempunyai notasi huruf yang sama. Kedua perlakuan tersebut memiliki

kandungan fitoestrogen tanaman yang berperan dalam perbaikan folikel ovarium mencit. Kandungan ekstrak tanaman yang dapat menjadi pengobatan sistem reproduksi betina adalah tanaman yang memiliki senyawa fitoestrogen, seperti flavonoid dan isoflavon (Yusfiati dkk, 2017). Aktivitas estrogenik pada kandungan flavonoid dapat meningkatkan ekspresi ERα dalam darah (Viggiani *et a.l.,* 2019).

Penerapan teknologi nanopartikel kitosan dalam kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* pada P1 (cisplatin + nanopartikel dosis 25 mg/kg BB) dan P2 (cisplatin + nanopartikel dosis 50 mg/kg BB) memiliki kelebihan dalam peningkatan bioavailabilitas senyawa yang diberikan secara oral pada tubuh. Hal ini dapat terjadi karena teknologi nanopartikel kitosan dapat mengubah ukuran partikel lebih kecil, dan bidang permukaan dari senyawa tersebut lebih luas. Menurut Laili, dkk (2020) dalam penelitiannya melaporkan bahwa ukuran partikel yang dikecilkan akan mengakibatkan luas permukaan dan kelarutan obat juga meningkat. Penelitian Amaliyah *et al.,* (2018) melaporkan bahwa keunggulan yang dimiliki kitosan sehingga dapat dijadikan penyalut adalah memiliki sifat *biodegrdabel, biocompatibel*, non toksik, baik dalam menghantarkan obat, dan memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Hal tersebut juga disampaikan Margani, dkk (2020) melaporkan bahwa nanokitosan memiliki kelebihan dalam adsorpsi yang lebih baik, karena permukaan yang dimiliki lebih spesifik dan ukurannya lebih kecil.

Selanjutnya pada kelompok mencit K+ (cisplatin) berdasarkan uji lanjut DMRT didapatkan bahwa perlakuan tersebut memiliki nilai rata-rata jumlah folikel paling rendah daripada perlakuan yang lain, karena terdapat pemberian

cisplatin yang dapat mempengaruhi kondisi fisiologi mencit. Cisplatin adalah senyawa alkilasi yang bereaksi dengan DNA membentuk *interstrand cross-link,* dan *intrasntrand bifungsional* N-7 DNA adduksi pada d (GpG) dan d (ApG) (Crown *et al.,* 2017). Menurut penelitian Ghosh (2019) bahwa cisplatin merupakan obat sitotoksik yang dapat menyebabkan apoptosis dengan adanya aktivitas tranduksi sinyal, aktivitas rusaknya DNA, dan penghambatan replikasi serta mitosis.

Pemberian cisplatin dalam penelitian ini menyebabkan penurunan jumlah folikel. Hal ini sesuai dengan penelitian Muchtaromah *et al.,* (2020) penurunan perkembangan folikel dan jumlah ovulasi dapat dipengaruhi oleh induksi cisplatin. Menurut penelitian Yusuf *et al.* (2014) cisplatin merupakan obat terapi kemo yang dapat menurunkan kadar estradiol, pertumbuhan folikel terganggu, resiko insufisiensi ovarium, dan terhambatnya proses maturasi. Aldossary (2019) melaporkan bahwa cisplatin dapat memicu pembelahan sel yang tidak normal dan berpotensi menyerang sel yang berdekatan.

Cara kerja cisplatin merusak sel dalam tubuh adalah ketika cisplatin (agen *platinating*) masuk, maka bagian molekul yang bermuatan positif dapat berinteraksi dengan molekul nukleofilik di dalam sel, termasuk DNA, RNA, dan protein. DNA menjadi target utama dalam kerusakan yang disebabkan cisplatin. Terdapat tiga jenis lesi yang berbeda yang dapat terbentuk pada basa purin DNA yaitu *monoadducts, intrastrand crosslinks*, dan *interstrand crosslinks* (Rabiko & Eileen, 2007). Cisplatin mengintervensi metabolisme karbohidrat terutama pentosa jalur fosfat, sehingga menciptakan ketidakseimbangan redoks (Ibrahim *et al.,* 2021). Selanjutnya cisplatin memfasilitasi pengembangan ROS dengan

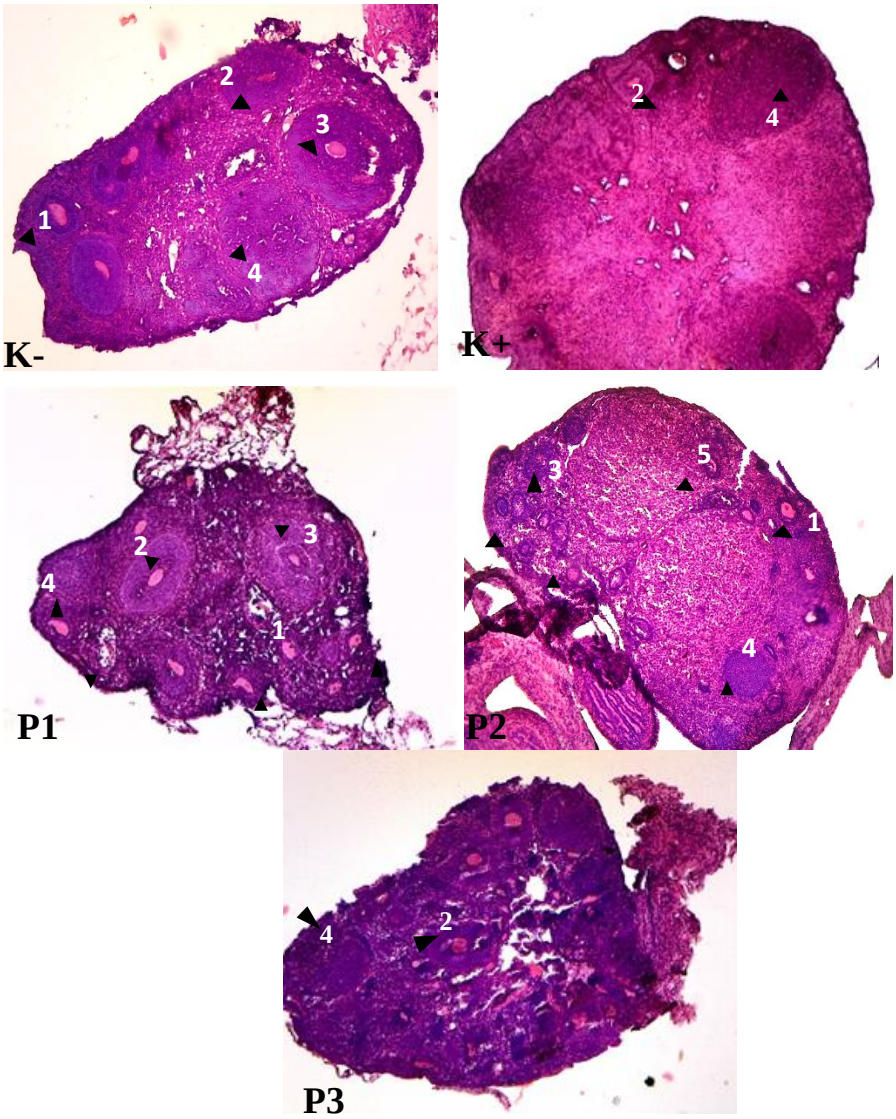
menginduksi sitokin proinflamasi, meningkatkan NADPH oksidase dan menghapus perlindungan antioksidan (Dammeyer *et al.,* 2014).

Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa secara berurutan tiga perlakuan dengan nilai rata-rata jumlah total folikel dari tinggi ke rendah adalah P2 dengan rata-rata nilai 18,83 ± 3,06. Kemudian perlakuan P1 dengan rata-rata nilai 15,5 ± 3,61, dan perlakuan P3 dengan rata-rata nilai. Perbedaan nilai rata-rata tersebut karena proses pemberian obat pada *Mus musculus* secara oral menggunakan teknologi nanopartikel kitosan yang dapat meningkatkan penyerapan senyawa fitoestrogen dalam tubuh degan baik. Menurut penelitian Hoshyar *et al.,* (2016) ukuran nanopartikel dapat mempengaruhi penyerapan seluler karena terdapat kekuatan adhesi yang mengatur antara nanopartikel dan reseptor seluler. Ketiga perlakuan tersebut mengandung senyawa fitoestreogen seperti flavonoid, alkaloid, dan tripenoid yang dapat memberikan pengaruh pada perbaikan ovarium *Mus musculus*.

Keunggulan senyawa fitoestrogen dalam mengatasi gangguan reproduksi pada wanita yaitu dapat melancarkan siklus haid, dan menjaga kesuburan (Widhayanti dkk, 2017). Fitoestrogen mampu berikatan dengan estrogen dalam tubuh, sehingga dapat meningatkan kadar estrogen dalam darah dan merangsang hipotalamus agar mensekresikan GnRF (*Gonadotropin Releasing Factor*), sehingga terjadi peningkatan pada sekresi hormon FSH oleh hipofisis anterior untuk menstimulasi folikel primer menjadi *de Graff* (Mardika dkk, 2018).

Data dalam penelitian ini diambil dengan mengamati preparat irisan melintang histologi ovarium mencit (*Mus musculus*), sehingga diperoleh jumlah folikel ovarium yang meliputi folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, dan

korpus luteum. Jumlah folikel masing-masing folikel ovarium tersebut diamati dengan mikroskop komputer menggunakan perbesaran 40x. Hasil pengamatan dari visualisasi jumlah keempat folikel ovarium tersebut pada berbagai kelompok perlakuan dapat dilihat pada (Gambar 4.2) :



Gambar 4.2 Gambar irisan melintang histologi ovarium mencit dengan pewarnaan Hematoxilin-Eosin pada perbesaran 40x : K- = normal, K+ = cisplatin + ekstrak nanopartikel 0 mb/kgBB, P1 = cisplatin + nanopartikel kombinasi ekstrak 25 mg/kgBB, P2 = cisplatin + nanopartikel kombinasi ekstrak 50 mg/kgBB, P3 = cisplatin + jamu 75 mg/kgBB. Keterangan : 1= Folikel Primer, 2= Folikel Sekunder, 3= Folikel Tersier, 4= Korpus Luteum, 5= Oosit

Berdasarkan hasil pengamatan pada preparat histologi ovarium yang dilakukan dengan perbesaran 40x dibawah mikroskop yang disajikan pada (Gambar 4.2), dapat diketahui bahwa ovarium tersusun atas medulla dan korteks. Terdapat bagian yang dinamakan folikel pada korteks, berfungsi sebagai tempat berkembangnya sel telur. Perkembangan sel telur diawali dengan berkembangnya

folikel primer menjadi folikel de graf, sehingga terjadi proses ovulasi (Talakua & Adrien, 2020). Menurut penelitian Tortora & Derrickson (2014) perkembangan folikel ovarium diawali dengan pembentukan folikel primordial yang terdiri atas satu oosit primer yang dikelilingi oleh satu lapis sel folikel berbentuk pipih.

Folikel memiliki inti sel yang memiliki potensi untuk berkembang dan matang menjadi sel telur, apabila sel telur berkembang dengan baik dan sempurna. Proses perkembangan folikel tersebut disebut dengan folikulogenesis (Kandar, 2014). Pengamatan gambaran mikroskopis histologi ovarium (gambar 4.2) diktehaui bahwa ditemukan berbagai macam folikel pada kelompok kontrol dan perlakuan, mulai dari folikel primer, sekunder, tersier, dan korpus luteum. Pengamatan pada folikel primer yaitu terjadi maturasi oosit dan sel granulosa dari folikel primordial. Ukuran folikel primer pada pengamatan tampak lebih kecil dibandingkan dengan folikel yang lain. Menurut Ganong (2008) folikulogenesis terjadi secara berkelanjutan, namun hanya sebagian kecil folikel primer yang mengalami pendewasaan dan siap untuk diovulasikan, sementara folikel primer yang lain sebelum menjadi folikel yang matang, akan menjadi folikel atresia.

Pengamatan folikel sekunder tampak kondisi oosit yang dikelilingi beberapa lapis sel granulosa, zona pelusida, dan mulai terbentuknya antrum pada lapisan granulosa. Ukuran folikel sekunder lebih besar dibandingkan folikel primer. Menurut Trisunuwati (2016) ukuran folikel sekunder yang membesar dapat membantu pertumbuhan lapisan granulosa oosit primer. Kemudian pengamatan pada folikel tersier tampak kondisi oosit yang dikelilingi beberapa lapis sel garnulosa, antrum yang berkembang menjadi satu kesatuan antrum, dan zona pelusida.

Folikel tersier mengalami perkembangan ukuran yang membesar akibat timbunan cairan folikel yang banyak dan dinding folikel. Beberapa sel granulosa juga mmembentuk *cumulus oophorus* dan oosit yang melekat dan menepi pada dinding folikel. Menurut Trisunuwati (2016) terdapat antrum pada folikel tersier, sehingga dapat disebut juga folikel antral. Pembelahaan sel-sel folikel yang sangat cepat menyebabkan perubahan folikel tersier. Selanjutnya pengamatan korpus luteum yang terbentuk akibat sel telur yang matang dan keluar dari folikel, dengan berbagai macam ukuran dari kecil hingga besar. Menurut Wigglesworth *et al.*, (2015) Tahap pertama perkembangan folikel ovarium dimulai dari pembentukan folikel primer hingga korpus luteum dan terdapat sel-sel granulosa.

Hasil pengamatan pada kelompok mencit (K+) terdapat gangguan pada perkembangan folikel, karena pengaruh pemberian cisplatin. Keruskan ovarium dapat disebabkan oleh DNA yang rusak, sehingga aktivasi protein c-Abl tirosin kinase akan meningkatkan protein Tap63. Fungsi pritein Tap63 ini akan memediasi apoptosis pada folikel ovarium (Gonfloni, 2010). Menurut penelitian Yusuf *et al.* (2014) pemberian cisplatin dapat berdampak pada kerusakan membran sel granulosa dan oosit, sehingga terjadi gangguan komunikasi antara kedua sel tersebut. Menurut penelitian Adnan (2018) sel-sel granulosa yang mati dapat berdampak pada terganggunya proses folikulogenesis, sehingga terdapat folikel yang mengalami atresia. Junqueira *et al.* (2013) menambahkan setiap tahap perkembangan folikel memungkinkan terjadinya pertumbuhan folikel atresia.

4.2 Pengaruh Pemberian Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *A. sativum, C. Mangga,* dan *A. calamus* Terhadap Jumah Jenis Folikel Ovarium Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Cisplatin

Penelitian tentang pengaruh pemberian nanopartikel kombinasi ekstrak *A. sativum, C. Mangga,* dan *A. calamus* terhadap jumlah jenis folikel ovarium mencit (*Mus musculus*) diperoleh data jenis folikel ovarium meliputi folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, dan korpus luteum. Data tersebut dijumlah dan dirata-rata, kemudian dianalisis menggunakan *software SPSS 25*, seperti yang disajikan pada (Tabel 4.1) yang menunjukkan rata-rata hasil perhitungan pada tiap kelompok perlakuan.

Tabel 4.1 Rata-Rata Pengaruh Pemberian Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *A. sativum, C. mangga,* dan *A. calamus* terhadap Jumlah Jenis Folikel Ovarium *Mus musculus*

Perlakuan	Rerata Hitung Jenis Folikel Ovarium ± SD			
	Folikel Primer	Folikel Sekunder	Folikel Tersier	Korpus Luteum
K- (Aquades)	1,83 ± 1,16	2,17 ± 1,32	2,83 ± 0,75	3,17 ± 1,16
K+ (Cisplatin)	0,33 ± 0,51	0,83 ± 0,75	0,67 ± 0,81	0,83 ± 0,98
P1 (Cisplatin+ Nanopartikel 25 mg/kg BB)	3,00 ± 1,41	3,33 ± 1,03	4,33 ± 1,21	4,83 ± 1,83
P2 (Cisplatin+ Nanopartikel 50 mg/kg BB)	3,50 ± 1,04	4,33 ±0,81	4,50 ± 0,83	6,50 ± 1,22
P3 (Cisplatin+Jamu Subur Kandungan 75 mg/kg BB)	2,33 ± 1,03	3,00 ± 1,41	3,67 ± 1,86	4,17 ± 1,16

Pengamatan pada (Tabel 4.1) diperoleh rata-rata hasil bahwa pada folikel primer memiliki rata-rata dari tinggi ke rendah adalah perlakuan P2 yaitu sebesar 3,50 ± 1,04, kemudian perlakuan P1 yaitu sebesar 3,00 ± 1,41, kemudian perlakuan P3 yaitu 2,33 ± 1,03, kemudian kelompok mencit K- yaitu 1,83 ± 1,16,

dan kelompok mencit K+ yaitu 0,33 ± 0,51. Data hasil rata-rata jumlah jenis folikel sekunder dari tinggi ke rendah adalah perlakuan P2 yaitu sebesar 4,33 ±0,81, kemudian perlakuan P1 yaitu sebesar 3,33 ± 1,03, kemudian perlakuan P3 yaitu 3,00 ± 1,41, kemudian selanjutnya perlakuan K- yaitu 2,17 ± 1,32, dan perlakuan K+ yaitu 0,83 ± 0,75.

Selanjutnya nilai rata-rata jumlah jenis folikel tersier menunjukkan bahwa nilai rata-rata jumlah jenis paling tinggi adalah perlakuan P2 yaitu sebesar 4,50 ± 0,83, kemudian perlakuan P1 yaitu sebesar 4,33 ± 1,21, kemudian perlakuan P3 yaitu 3,67 ± 1,86, selanjutnya kelompok mencit K- yaitu 2,83 ± 0,75, dan kelompok mencit K+ yaitu 0,67 ± 0,81. Rata-rata jumlah korpus luteum menunjukkan bahwa nilai rata-rata jumlah jenis paling tinggi adalah perlakuan P2 yaitu sebesar 6,50 ± 1,22, kemudian perlakuan P1 yaitu sebesar 4,83 ± 1,83, kemudian perlakuan P3 yaitu 4,17 ± 1,16, selanjutnya kelompok mencit K- yaitu 3,17 ± 1,16, dan kelompok mencit K+ yaitu 0,83 ± 0,98.

Berdasarkan hasil perhitungan jumlah jenis masing-masing folikel ovarium, dianalisis menggunakan *SPSS 25 for Windows*. Uji yang digunakan dalam analisis data adalah uji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* dan uji homogenitas menggunakan *Levene test*. Nilai signifikansi jumlah jenis folikel primer pada uji normaitas *Kolmogorov-Smirnov* adalah 0,157 (p>0,05) (Lampiran 4), kemudian pada jumlah jenis folikel sekunder diperoleh nilai signifikansi 0,179 (p>0,05) (Lampiran 4), selanjutnya jumlah jenis folikel tersier mempunyai nilai signifikansi 0,121 (p>0,05) (Lampiran 4), dan pada jumlah jenis korpus diperoleh nilai signifikansi 0,200 (p>0,05) (Lampiran 4). Hasil analisis data yang diperoleh memiliki nilai (p>0,05), sehingga dilanjutkan pada uji

homogenitas yaitu dengan uji homogenitas menggunakan uji *Levene test.* Nilai signifikansi jumlah jenis folikel primer pada uji homogenitas *Levene test* adalah 0,600 (p>0,05) (Lampiran 4), kemudian pada jumlah jenis folikel sekunder diperoleh nilai signifikansi 0,825 (p>0,05) (Lampiran 4), selanjutnya jumlah jenis folikel tersier mempunyai nilai signifikansi 0,302 (p>0,05) (Lampiran 4), dan pada jumlah jenis korpus diperoleh nilai signifikansi 0,513 (p>0,05) (Lampiran 4), dalam hal ini pada keempat jenis folikel memiliki nilai signifikansi yang menunjukkan bahwa data sudah homogen.

Data yang telah terdistribusi normal dan homogen, selanjutnya dilakukan uji *One Way ANOVA*. Nilai signifikansi jumlah jenis folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, dan korpus luteum yang diperoleh pada uji ini adalah 0,000 (p>0,05) (Lampiran 4). Hasil ini menunjukkan bahwa pada keempat data tersebut memiliki nilai signifikansi yang diperoleh lebih kecil dari 0,05 sehingga hipotesis penelitian diterima yaitu H0 ditolak dan H1 diterima. Hal ini dapat dipahami bahwa nanopartikel kombinasi ekstrak *A. sativum, C. mangga,* dan *A. calamus* berpengaruh terhadap folikel ovarium meliputi folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, dan korpus luteum.

Aktivitas yang terjadi pada ovarium setelah pemberian perlakuan nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* pada jumlah jenis folikel ovarium mencit disebakan karena pada tiga tumbuhan tersebut terdapat kandungan senyawa-senyawa kimia meliputi senyawa flavonoid, alkaloid, dan triterpenoid (Muchtaromah, 2017). Senyawa flavonoid berfungsi dalam mencegah kerusakan sel (Saharan dkk, 2017), dan bersifat antioksidan (Yahia dkk, 2019). Ketiga tumbuhan tersebut merupakan tersebut

tergolong dalam fitoestrogen. Fitoestrogen merupakan tanaman yang fungsinya memiliki kemiripan dengan estrogen dan terdapat kandungan non steroid (Ariyanti & Ety, 2016). Fitoestrogen yang sering diteliti pengaruhnya pada manusia, dibagi menjadi dua kelompok utama yaitu isoflavon dan lignan (Richeter *et al.,* 2010).

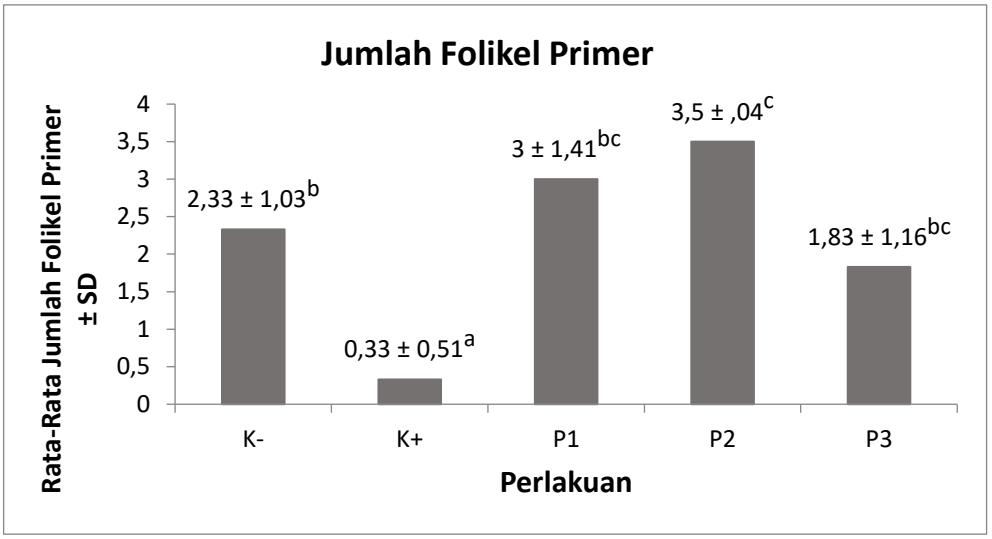
Kerja estrogen pada tubuh dengan melibatkan reseptor (*Erα* dan *Erβ*) pada sel target. Kemudian melalui proses transkripsi dan translasi, ikatan hormon kompleks yang terjadi menempati DNA *binding site* untuk menginduksi ekspresi gen (Baki, 2013). Menurut Lacomte *et al.* (2017) menjelaskan bahwa fungsi reseptor *ER* adalah sebagai kofaktor, yang mampu merangsang atau menghambat pertumbuhan sel. Senyawa fitoestrogen yang berikatan dengan *Erα* akan diekspresikan pada jaringan seperti kelenjar susu, ovarium, rahim, dan hati sementara *Erβ* akan diekspresikan oleh otak.

Aplikasi nanopartikel kitosan pada penelitian ini bertujuan untuk menjaga distribusi senyawa di dalam tubuh. Menurut penelitian Ningsih, dkk (2017) bahwa tujuan enkapsulasi untuk mengontrol pelepasan zat bioaktif pada tubuh, dapat meningkatkan kelarutan karena luasnya permukaan, sebagai bagian dari interaksi dalam bahan pangan dengan zat lain. Hal tersebut juga diungkapkan dalam penelitian Sivakami *et al.,* (2013) bahwa kitosan dalam bentuk nanopartikel memiliki permukaan yang lebih spesifik, absorbsi lebih baik, ukuran kecil, dan efek ukuran kuantum, yang menyebabkan efisiensi penyerapan ion logam menjadi lebih tinggi.

4.2.1 Folikel Primer

Hasil uji *One Way ANOVA* terhadap folikel primer diketahui bahwa perlakuan pemberian nanopartikel kombinasi ekstrak *A. sativum, C. Mangga,* dan *A. calamus* terhadap mencit yang diinduksi cisplatin memiliki nilai signifikansi p=0,000 (o>0,05) (Lampiran 4). Hal ini dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan didalamnya. Kemudian dilanjutkan menggunakan uji DMRT, sehingga diketahui bahwa K+ berbeda nyata dengan perlakuan yang lain, sementara pada K+, P1, P2, dan P3 tidak berbeda nyata (Gambar 4.3).

Perlakuan yang memiliki nilai rata-rata jumlah folikel primer tertinggi adalah P2 dengan nilai 3,5 ± ,04, dan nilai rata-rata jumlah folikel primer terendah pada mencit kelompok K+ dengan nilai 0,83 ± 0,75 0,33 ± 0,51 (Gambar 4.3). Folikulogenesis dimulai pada tahapan folikel primer yang mengalami pertumbuhan pada oosit. Oosit pada follikel primer dikelilingi oleh satu lapisan sel granulosa skuamosa. Letak sel granulosa berada diatas membran basalis yang memisahkan diri dari sel stroma di sekelilingnya dengan membentuk teka folikuli. Folikel primer menjadi tempat dalam ekspresi reseptor FSH, pertumbuhan serta diferensiasi oosit (Kandar, 2014).



Gambar 4. 3 Diagram Rata-Rata Folikel Primer Ovarium Mencit: K- = normal, K+ = cisplatin + ekstrak nanopartikel 0 mb/kgBB, P1 = cisplatin + nanopartikel kombinasi ekstrak 25 mg/kgBB, P2 = cisplatin + nanopartikel kombinasi ekstrak 50 mg/kgBB, P3 = cisplatin + jamu 75 mg/kgBB.

Berdasarkan (Gambar 4.3) diketahui bahwa terjadi peningkatan jumlah folikel primer, dimana pada P2 merupakan perlakuan dengan pengaruh jumlah folikel primer tertinggi. Hal ini dikarenakan penggunaan teknologi nano dan pengaruh senyawa fitoestrogen didalam kombinasi ekstrak *A. sativum*, *C mangga*, dan *A. calamus* yaitu senyawa flavonoid, alkaloid, dan triterpenoid. Menurut penelitian Talakua & Adrien (2020) senyawa aktif triterpenoid dapat memperbaiki kerusakan sel-sel granulosa pada folikel ovarium. Fungsi dari sel granulosa untuk menjaga kelangsungan hidup folikel.

Jumlah folikel primer meningkat pada P2 dapat disebabkan oleh stimulus dari hormon FSH. Hal ini sesuai dengan Dianti *et al.* (2020) bahwa perkembangan ovarium dipengaruhi oleh hormon FSH dan reseptor yang ada di dalam sel granulosa. Menurut penelitian Rusmiatik (2013) proses folikel primer berkembang, dimulai dari pertumbuhan folikel, dimana oosit tumbuh dan membentuk zona pelusida. Kemudian terjadi sintesis zona pelusida oleh oosit dan

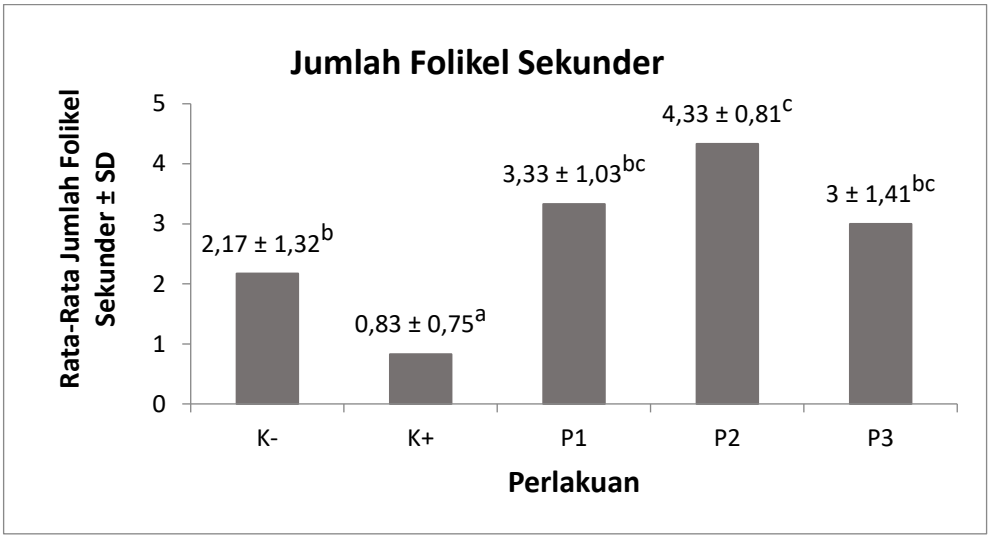
sel granulosa yang terletak diantara oosit dan lapisan sel granulosa. Terakhir sel-sel granulosa mengalami perubahan morfologi dari skuamosa menjadi kuboidal. Hal ini juga disampaikan oleh Hannon & Thomas (2018) bahwa pertumbuhan folikel primer ditandai dengan diameter oosit yang meningkat dan jumlah sel granulosa yang meningkat.

Kelompok mencit K+ (cisplatin + ekstrak nanopartikel 0 mg/kgBB) memiliki nilai rata-rata folikel tersier terendah karena pengaruh pemberian cisplatin. Toksisitas cisplatin dapat meningkatkan akumulasi R*eactive Oxygen Species* (ROS) karena terjadi penipisan dan inaktivasi glutation dan antioksidan (Lestari dkk, 2021). Hal tersebut sesuai dengan Yusuf *et al.* (2014) bahwa pemberian cisplatin dapat menyebabkan apoptosis pada sel granulosa folikel primer, yang berdampak pada jumlah kerusakan folikel meningkat. Rusaknya folikel tersebut berlanjut pada kerusakan nukleus dan sitoplasma oosit, yang mengganggu proses maturasi.

4.2.2 Folikel Sekunder

Uji *One Way ANOVA* yang dilakukan terhadap folikel sekunder diketahui bahwa perlakuan pemberian nanopartikel kombinasi ekstrak *A. sativum, C. Mangga*, dan *A. calamus* terhadap mencit yang diinduksi cisplatin memiliki nilai signifikansi p=0,000 (o>0,05) (Lampiran 3). Hal tersebut dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan didalamnya. Kemudian, dilanjutkan dengan uji DMRT, sehingga diketahui K+ berbeda nyata dengan perlakuan yang lain. Selanjutnya pada P1 tidak berbeda nyata dengan K-, P2, dan P3 (Gambar 4.4). Perlakuan yang memiliki nilai rata-rata folikel primer tertinggi adalah P2 dengan nilai 4,33 ± 0,81

dan jumlah folikel primer terendah pada K+ dengan rata-rata nilai 0,83 ± 0,75 (Gambar 4.4).



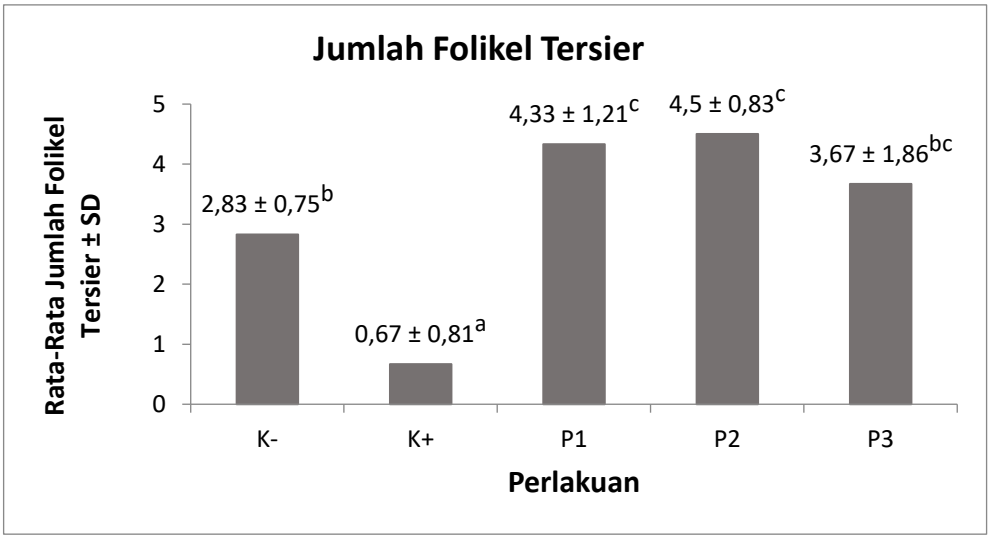
Gambar 4.4 Diagram Rata-Rata Folikel Sekunder Ovarium Mencit: K- = normal, K+ = cisplatin + ekstrak nanopartikel 0 mb/kgBB, P1 = cisplatin + nanopartikel kombinasi ekstrak 25 mg/kgBB, P2 = cisplatin + nanopartikel kombinasi ekstrak 50 mg/kgBB, P3 = cisplatin + jamu 75 mg/kgBB.

Perlakuan P2 (cisplatin + nanopartikel dosis 50 mg/kg BB) merupakan perlakuan dengan nilai rata-rata jumlah folikel tersier tertinggi. Hal ini dikarenakan kandungan senyawa *A.sativum*, *C.mangga*, dan *A.calamus* yang dienkapsulasi menggunakan teknologi nano, sehingga dapat memperbaiki kerusakan pada ovarium. Ketiga tumbuhan tersebut memiliki aktifitas estrogenik dan antioksidan yang berdampak baik bagi tubuh. Menurut Talakua & Adrien (2020) penambahan senyawa fitoestrogen dapat memperbaiki kerusakan pada organ reproduksi, karena fitoestrogen mampu berikatan dengan reseptor estrogen alfa pada tubuh.

Peningkatan jumlah folikel sekunder dapat disebabkan kandungan senyawa antioksidan pada ketiga tumbuhan tersebut, sehingga dapat melindungi sel-sel granulosa ovarium dari radikal bebas (Reyes *et al.,* 2013). Folikel sekunder memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan folikel primer. Menurut Hannon & Thomas (2018) ukuran folikel sekunder lebih besar dibandingkan dengan folikel primer, yang terdiri atas oosit primer dengan zona pelusida yang dikelilingi oleh beberapa lapis sel granulosa, lapisan teka, dan lamina basalis, yang terbentuk apabila terdapat dua atu tiga lapis sel granulosa. Fungsi oosit dan sel granulosa untuk pembentukan zona pelusida yang mengandung glikoprotein. Folikel sekunder juga dikelilingi oleh lapisan sel tak beraturan yang berasal dari diferensiasi sel-sel epiteloid dari fibroblas. Kemudian terbentuk sel teka interna dari sel-sel epiteloid tersebut (Siregar dkk, 2020).

4.2.3 Folikel Tersier

Hasil uji *One Way ANOVA* terhadap folikel primer diketahui bahwa perlakuan pemberian nanopartikel kombinasi ekstrak *A. sativum, C. Mangga*, dan *A. calamus* terhadap mencit yang diinduksi cisplatin memiliki nilai signifikansi p=0,000 (o>0,05) (Lampiran 4). Hal tersebut dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan didalamnya. Kemudian, dilanjutkan dengan uji DMRT, sehingga diketahui bahwa perlakuan P1, P2, P3, dan kelompok mencit K- tidak berbeda nyata. Selanjutnya pada mencit kelompok K+ berbeda nyata dengan seluruh perlakuan yang lain (Gambar 4.5).



Gambar 4. 5 Diagram Rata-Rata Folikel Tersier Ovarium Mencit: K- = normal, K+ = cisplatin + ekstrak nanopartikel 0 mb/kgBB, P1 = cisplatin + ekstrak kombinasi ekstrak 25 mg/kgBB, P2 = cisplatin + ekstrak kombinasi ekstrak 50 mg/kgBB, P3 = cisplatin + jamu 75 mg/kgBB

Perlakuan yang memiliki rata-rata folikel tersier tertinggi adalah P2 dengan nilai 4,5 ± 0,83, dan jumlah folikel tersier terendah pada K+ dengan nilai rata-rata 0,67 ± 0,81. Pemberian nanopartikel kombinasi ekstrak *A. sativum*, *C. mangga*, dan *A. calamus* dosis 50 mg/kg BB, berdampak baik terhadap perkembangan folikel tersier. Menurut Julianawati, dkk (2020) nanopartikel dapat meningkatkan bioavailabilitas senyawa aktif herbal, yang dapat mengatur ukuran partikel, sifat-sifat permukaan, dan pelepasan zat aktif di dalam tubuh sebagai target pengobatan. Tanda terbentuknya folikel tersier adalah kemunculan antrum didalamnya. Hal ini sesuai dengan Hannon & Thomas (2018) bahwa munculnya antrum menandakan pembentukan folikel tersier. Folikel tersier memiliki oosit yang dikelilingi oleh sel kumulus yang berasal dari sel granulosa. Fungsi sel kumulus pada folikel tersier untuk mensuplai zat-zat yang dibutuhkan dalam proses pematangan oosit (Palenga, 2020).

Ukuran folikel tersier akan terus bertambah, meskipun kecepatan mitosis sel granulosa dan sel teka mulai menurun pada folikel tersier. Hal ini terjadi karena adanya peningkatan volume cairan antral (Hannon & Thomas, 2018). Hormon yang mempengaruhi dalam perkembangan folikel ovarium adalah FSH (*folicle stimulating hormone*) dan LH (*luteinizing hormone*). Menurut Darma, dkk (2017) bahwa FSH dapat mempengaruhi perkembangan folikel, dan merangsang folikel untuk produksi hormon estrogen dan berkembang. Kadar esrtrogen yang tinggi pada tubuh, dapat meningkatkan LH (*luteinizing hormone*), sehingga terjadi perubahan ukuran folikel yang lebih besar, pematangan ovum, hingga terjadi ovulasi (Setiawan, 2010).

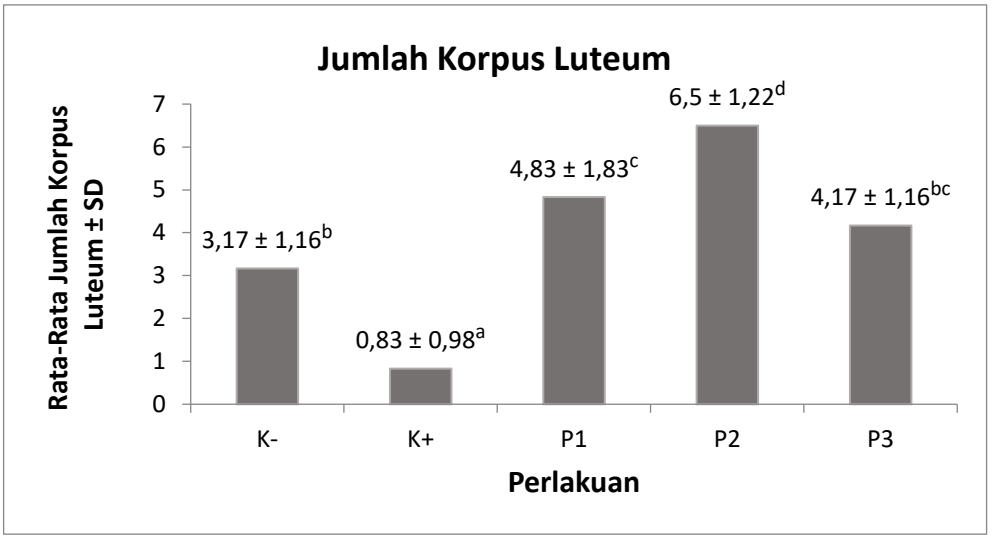
4.2.4 Korpus Luteum

Uji *One Way ANOVA* yang dilakukan terhadap korpus luteum diketahui bahwa perlakuan pemberian nanopartikel kombinasi ekstrak *A. sativum, C. Mangga,* dan *A. calamus* terhadap mencit yang diinduksi cisplatin memiliki nilai signifikansi p=0,000 (o>0,05) (Lampiran 4). Hal tersebut dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan didalamnya. Kemudian, dilanjutkan dengan uji DMRT, diketahui bahwa P1, P3, dan K- tidak berbeda nyata. Perlakuan P2 diketahui berbeda nyata dengan seluruh perlakuan. Kemudian kelompok mencit K+ diketahui berbeda nyata dengan seluruh perlakuan (Gambar 4.6). Perlakuan yang memiliki nilai rata-rata korpus luteum tertinggi adalah P2 dengan nilai 6,5 ± 1,22, dan nilai rata-rata korpus luteum terendah pada K+ dengan nilai 0,83 ± 0,98 (Gambar 4.6).

Perlakuan nanopartikel kombinasi ekstrak *A. sativum, C. mangga,* dan *A. calamus* dosis 50 mg/kg BB, berpengaruh terhadap perkembangan korpus luteum.

Hal ini dikarenakan adanya kandungan fitoestrogen pada ketiga kombinasi ekstrak tersebut dan teknologi nanopartikel kitosan. Menurut Mirza dkk (2020) fitoestrogen memiliki aktifitas estrogen yang hampir sama dengan tubuh. Kandungan fitoestrogen yang baik tersebut, agar lebih maksimal beredar dalam tubuh, maka dilakukan perlakuan nanopartikel kitosan. Menurut Hajrin, dkk (2021) nanopartikel kitosan bermanfaat dalam perlindungan senyawa aktif dari proses degradasi. Selain itu memiliki stabilitas yang baik, dan toksisitas yang rendah.

Selain pengaruh nanopartikel yang dapat menyebabkan dampak baik pada perkembangan korpus luteum adalah senyawa aktif pada *A. sativum, C. Mangga* dan *A.calamus*. Tumbuhan *A. calamus* memiliki senyawa antioksidan yang berasal dari senyawa steroids, flavonoid, glikosida, tannin, fenol, triterpen, dan alkaloid (Barua, 2014). Kemudian pada bawang putih terdapat flavonoid, alkaloid, triterpen, diterpen, dan glikosida (Gazua, 2013), dan terdapat kandungan senyawa aktif pada temu mangga yaitu kurkumoid, fenol, triterpenoid, volatil yang bermanfaat sebagai antioksidan (Policegoudra *et al.*, 2011).



Gambar 4. 6 Diagram Rata-Rata Folikel Korpus Luteum Ovarium Mencit: K- = normal, K+ = cisplatin + ekstrak nanopartikel 0 mb/kgBB, P1 = cisplatin + ekstrak kombinasi ekstrak 25 mg/kgBB, P2 = cisplatin + ekstrak kombinasi ekstrak 50 mg/kgBB, P3 = cisplatin + jamu 75 mg/kgBB

Korpus luteum merupakan kelenjar endokrin sementara yang terbentuk dari sisa ovulasi yang dilakukan oleh sel dinding folikel (sel granulosa dan teka). Korpus luteum berfungsi sebagai tempat yang memproduksi hormon progesteron yang berguna dalam pembentukan dan pemeliharaan kehamilan (Tomac, 2011). Peningkatan jumlah korpus luteum pada penelitian, terdapat kaitannya dengan sekresi hormon reproduksi yang berjalan dengan baik. Menurut Wijayanti (2019) bahwa folikel ovarium yang berkembang dapat dikendalikan oleh hormon yang disekresikan oleh kelenjar pituitari yaitu FSH. Kemudian pada folikel yang telah mengalami ovulasi akan dikendalikan oleh LH (*luteinzing hormone*) agar tetap tumbuh.

Induksi cisplatin pada K+ berdampak pada rendahnya jumlah korpus luteum, hal ini dikarenakan korpus luteum tidak mengalami perkembangan dengan baik. Menurut gangguan pada gen Egr-1 pada tikus dapat menyebabkan infertilitas, karena turunnya produksi LH oleh kelenjar piptuitari, dan ekspresi

LH-R pada ovarium mengalami penurunan (Rahayu dkk, 2020). Cisplatin dapat merangsang terjadinya mekanisme sitotoksik yang dapat menyebabkan kerusakan DNA, serta dapat mengaktifkan jalur apoptosis dan menimbulkan kerusakan sel melalui stres oksidatif dan peradangan (Syahbani *et al.*, 2021).

4.3 Integrasi Al-Qur'an dan Hadist Terkait Hasil Penelitian

Infertilitas adalah kondisi dimana seseorang tidak mampu hamil secara alami dan tidak dapat menjalankan masa kehamiannya secara sempurna (Susilawati dkk, 2019). Seseorang dikatakan infertilitas ketika selama 1 tahun pernikahan menjalankan hubungan seksual tanpa perlindungan kontrasepsi tidak ditemukan pembuahan didalam rahim. Faktor-faktor penyebab infertilitas antara lain merokok, stres, umur, dan masalah kesehatan (Noveriyanti dkk, 2016).

Sakit yang dialami seseorang tentunya merupakan kehendak dari Allah Subhanahu Wata'ala yang diberikan pada makhluk-Nya, maka yang dapat menyembuhkan juga Allah Subhanahu Wata'ala semata. Mencari sumber obat-obatan yang halal, merupakan bentuk ikhtiar dalam mencapai kesembuhan, sebagaimana yang telah diperintahkan Rasulullah Shallallahu' Alaihi Wasallam:

إِنَّ اللهَ اَنْزَلَ الدَّاءَ وَالدَّوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَاوَوْا وَلاَ تَدَاوَوْا بِحَرَام

Artinya: *"Sesungguhnya Allah telah menurunkan penyakit dan juga obatnya. Allah menjadikan setiap penyakit ada obatnya. Maka berobatlah, namun jangan berobat dengan yang haram".* (HR. Abu Daud)

Menurut kitab Turas Abi Al-Hasan Al-Hurali menjelaskan bahwa penyakit adalah sesuatu yang melemahkan kekuatan. Allah Subhanahu Wata'ala memberikan perintah kepada seseorang yang ditimpa penyakit untuk berobat dengan obat yang sesuai dengan penyakitnya, serta larangan untuk berobat dengan menggunakan sesuatu yang haram (Al-Hurali, 1997).

Menurut Fadhilah, dkk (2020) penggunaan obat-obatan yang halal dengan tuntunan Islam merupakan solusi kesehatan di era modern. Maka dengan adanya pernyataan tersebut dapat menjadikan motivasi bagi manusia untuk mengeksplor dan peneliti terkait bahan yang dapat digunakan sebagai obat seperti jamu, dimana hal tersebut dijelaskan pada firman Allah Subhanahu Wata'ala surah As-Syu'ara ayat 7 sebagai berikut:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنبَتْنَا فِيهَا مِن كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya : *"Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?"* (Q.S Asy-Syu'ara [26] : 7)

Menurut Tafsir Al-Qurtuby (2009) Kata *"Kariim"* artinya baik dan mulia. Adapun asal kata "*Al-Karam"* dalam bahasa Arab adalah "*Al-Fadhl"* (keutamaan). Menurut Tafsir Al-Misbah, kata *"Zauj"* pada ayat di atas berarti pasangan, dalam hal ini adalah tumbuh-tumbuhan. Karena tumbuh-tumbuhan tersebut muncul dicelah-celah tanah yang terhampar dibumi, dengan demikian ayat ini mengisyaratkan bahwa tumbuh-tumbuhan juga memiliki pasangan-pasangan untuk pertumbuhannya. Tumbuhan secara anatomi memiliki benang sari dan putik, namun ada juga yang tidak memiliki pasangan. Fungsi adanya pejantan dan betina dalam tumbuhan untuk proses penyerbukan. Tumbuhan-tumbuhan tersebut juga memiliki manfaat yang baik dalam kehidupan manusia (Shihab, 2002).

Tumbuh-tumbuhan yang baik dengan berbagai manfaatnya bagi tubuh antara lain *Acorus sativum, Curcuma Mangga*, dan *Acorus calamus*. Ketiga tumbuhan tersebut memiliki senyawa aktif yaitu fitoestrogen yang meliputi flavonoid, alkaloid, isoflavon, dan tripenoid (Muchtaromah, 2017). Fitoestrogen

merupakan senyawa aktif yang terdapat pada makanan nabati seperti buah-buahan,kacang-kacangan, dan sayuran, yang memiliki senyawa mirip dengan estrogen pada wanita (Ekasari & Pintam, 2020). Senyawa aktif yang ada dalam tumbuhan sehingga bermanfaat bagi makhluk hidup merupakan salah satu tanda kebesaran Allah Wata'ala yang terbentuk atas kehendak-Nya. Hal ini dapat dijadikan sebagai sarana bagi manusia untuk bertafakur dan bertasyakur atas segala fenomena yang terjadi di alam semesta bagi mereka yang berakal. Hal tersebut sesuai dengan firman Allah Subhanahu Wata'ala dalam Al-Qur'an Surah Al-Imran ayat 190 :

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ

Artinya : *" Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih beergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal".* (QS. Al-Imran [3] : 190)

Berdasarkan Tafsir Ibnu Katsir oleh Abdullah (2004) bahwa Allah Subhanahu Wata'ala memerintahkan hamba-Nya untuk merenungi, melihat, dan mengambil kesimpulan terhadap tanda-tanda kekuasaan Allah Subhanahu Wata'ala. Karena tanda-tanda tersebut tidak mungkin ada kecuali diciptakan oleh Yang Maha Hidup, Yang Maha Suci, Yang Maha Menyelamatkan, Yang Maha Kaya dan tidak membutuhkan apa pun yang ada di alam semesta ini. Meyakini hal tersebut dapat meningkatkan keimanan mereka berdasarkan atas keyakinan yang benar, dan bukan hanya sekedar ikut-ikutan. Menggunakan fungsi akal yang dimiliki manusia dapat digunakan untuk merenungi tanda-tanda kekuasaan Allah Subhanahu Wata'ala.

Hasil yang didapatkan pada penelitian ini yaitu nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma Mangga*, dan *Acorus calamus* dapat

memberikan pengaruh yang besar terhadap jumlah folikel ovarium yang hidup dan berkembang dengan baik hingga mencapai masa ovulasi. Maka, dalam penggunaanya harus sesuai dengan kebutuhan. Dosis optimal yang digunakan pada penelitian ini adalah pada dosis 50 mg/kg BB menggunakan teknologi nanopartikel. Hal ini memberikan pelajaran yang penting terkait konsep penggunaan obat, karena masing-masing obat memiliki aturan dosis tertentu, sehingga dapat mencapai tujuan dalam penyembuhan. Konsep penggunaan dosis obat tersebut memiliki integrasi dengan firman Allah Subhanahu Wata'ala dalam Al-Qur'an surah Al-Qamar ayat 49:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ

Artinya : *"Sungguh, Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran".* (Q.S Al-Qamar [54] : 49)

Berdasarkan Tafsir Al-Aisar oleh Al-Jazairi (2009) bahwa semua yang diciptakan-Nya akan terjadi sesuai dengan catatannya, baik bentuk, ukuran, waktu dan tempatnya serta tidak akan meleset sedikit pun. Menurut Shihab (2002) dalam Tafsir Al-Misbah, Allah Subhanahu Wata'ala telah menetapkan segala sesuatu, yang artinya bahwa Dia mengetahui setiap ukuran, kondisi, dan zaman sebelum segala sesuatu itu ada. Kemudian Dia mengadakan sesuatu yang telah ada dalam ilmu-Nya seperti yang telah ada dalan ilmu-Nya tersebut. Maka kejadian di alam semesta dan alam bawah, tidak ada satu pun kecuali berasal dari ilmu Allah Subhanahu Wata'ala, takdir dan kehendak-Nya, bukan dari makhluk-Nya.

BAB V
PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang didapatkan dari penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian dosis optimal 50 mg/kg BB nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* terhadap jumlah total dan jumlah folikel ovarium mencit (*Mus musculus*).

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran untuk penelitian selanjutnya adalah :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait pengamatan ovarium pada folikel primordial dan folikel atresia .
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait penggunaan dosis yang sama untuk mengetahui jumlah reseptor estrogen yang terdapat pada folikel primer, sekunder, tersier, dan korpus luteum.

DAFTAR PUSTAKA

Abdullah, D. 2021. *Penyembuhan Luka Sayat pada Mencit Melalui Pemberian Gel Kefir.* Indramayu : Penerbit Adab.

Abdullah Bin Muhammad. 2004. *Lubaabut Tafsie Min Ibn Katsir, Penerjemah M. Abdul Ghoffar dan Abu Ihsan Al-Atssari*. Jakarta : Pustaka Imam Asy-Syafi'i.

Adnan,M. J. A., Agung, J.S., Muhammad, A.D. 2018. Efek Antiinfertilitas Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Jumlah dan Diameter Folikel de Graff Mencit (*Mus musculus*) Betina. *Jurnal Pro-Life*.5 (1).

Ahmed, T.A & Aljeid, B.M. 2016. Preparation, Characterizatiob, and Potential Application of Chitosan, Chitosan Derivates, and Chitosan Metal Nanoparticles in Pharmaceutical Drug Delivery. *Drug Design, Development and Therapy.* 10: 483-507.

Akbar, B. 2010. *Tumbuhan dengan Senyawa Aktif yang Berpotensi sebagai Bahan Anti Infertilitas.* Malang : Adabia Press.

Akour, A., Kasabri, V., Afifi, F. U., & Bulatova, N. 2016. The Use of Medicinal Herbs in Gynecological and Pregnancy-Related Disordes by Jordanian Women : A Review of Folkloric Practice Vs Evidences-Based Pharmacology. *Pharm. Biol.* 54 (9) : 1901-18.

Akunna, G. G.2017.Cisplatin Induced Ovvarium Cytotoxicity and the Modulating Role of Aqueous Zest Extract of Citrus limonium (AZECL) in Rat Models. *Journal of Traditional Medicine & Clinical Naturophy.* 6 (3).

Al-Albani, M. N. 2007. *Shahih Sunan Abu Daud*. Jakarta : Pustaka Azam.

Alam, K., Hoq, O., & Uddin, S. 2016. A Review : Medical Plant *Allium sativum.* 4 (6): 72-79.

Aldossary, S.A. 2019. Review on Pharmacology of Cisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin. *Biomedical and Pharmacology Journal.* 11(1):7-15.

Al-Hurali, A. Al. H. A. H. Al. T. Al. A. 1997. *Turas Abi Al-Hasan Al-Hurali Al-MurakasyiFi Al-Tafsir. Cet, 1*. Al-Ribat : Mansyurat Al-Markaz Al-Jami'i li Al-Bahs Al-Ilmi.

Ali-Nashif, S. M. 1993. *Mahkota Pokok-Pokok Hadis Rasulullah Jilid 2*. Bandung : Penerbit Sinar Baru Algesindo.

Al-Indis, N. 2016. Pengaruh Proses Pengeringan Curcuma mangga terhadap Aktivitas Antioksidan yang Diuji Menggunakan Metode DPPH. *Doctoral Disertatiion.* Institut Teknologi Sepuluh Nopember : Surabaya.

Al-Jaiziri, S. A. B. J. 2009. *Tafsir Al-Quran (Al-Aisar) Surat: Al-Qaff-An-Naas Jilid 7.* Jakarta Timur : Darus Sunah Press.

Al-Mahali, I & As-Suyuti. 2000. Tafsir Jalalain. Bandung : Sinar Baru Algesindo.

Al-Qurtuby, Muhammad bin Ahmad Abi Bakr Abi' Abdullah. 2006. *Tafsir Al-Qurtuby Al-Jami' Li Ahkam Al-Qur'an Cet 1*. Beirut : Dasar Ar-Risalah.

Al-Qurtuby, S. I. 2009. *Tafsir Al-Qurtuby, Al-Jami' li Ahkam Al-Qur'an.* Jakarta : Pustaka Azzam.

Amaliyah, N., Ngadiwiyana, S. P.R., & Ismiyarto. 2018. Antibacterial Activity of Cinnamic Acid-Chitosan Encapsulation. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. 21(1):8-12.

Amin, N. F., & Shamim, K. M. 2012. Trends in The Presentation of Cell Biology and Histology in Contemporary Histology Books as Revealed in Their Preface's. *Bangbandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*.5(1).

Amrulloh, R., Baiq. N. H., & Mursal, G. 2019. Analisis Karakter Morfologi dan Fisiologis Bawang Putih (*Allium sativum* Var. Sangga Sembalun) Pada Dua Karakteristik Budidaya yang Berbeda di Sembalun Lombok Timur. *Bio Wallacea Jurnal Ilmiah Ilmu Biologi*. 5 (1): 2442-2622.

Anisah, S. K., Ari H. Y. 2014. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Rimpang Jeringau (*Acorus calamus*) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Echerichia coli*. *Protobiont*.3 (3):1-5.

Anita, N., Abinawanto, Ahmad, A.J., Anom, B., Huriyah, A.S. 2021. Effect of Ethylene Glycol on Structural Integrity at Each Stage of Preantral Follicle Development Post Vitrification of Rat Ovary Histologcal Analysis. *Hayati Journal of Biosciences.* 28(4):304-311.

Anker, J.V. D., Michael, D. R., Karel, A., Gregory, L. K. 2018. Development Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamic. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 58(10).

Anwar, R. 2005. *Morfologi dan Fungsi Ovariuim*. Bandung : Unpad Press.

Arekemase, M. O., Adetitun, D. O., & Oyeyiola, G. P. 2013. In Vitro Sensitivity of Selected Enteric Bacteria to Extracts of *Allium sativum* L. *Not. Sci. Bio.* 5(2):183-188.

Ariviani, S., Andriani, Fitri, Y. 2013. Potensi Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val.) sebagai Minimum Fungsional. *Jurnal Teknosains Pangan*.2 (3):27-28.

Ariyanti, H & Ety, A. 2016. Pengaruh Fitoestrogen terhadap Gejala Menopause. *Majority*.5(1).

Atabik & Khoridatul. 2014. Pernikahan dan Hikmahnya Perspektif Hukum Islam. *Yudhisia.* 5(2):286.

Ayumi, D., Sumaiyah, S., & Masfira, M. 2018. Pembuatan dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Ekor Naga (*Rhaphiodophora pinnata* L.F.) Schoot) Menggunakan Metode Gelasi Ionik. *Talenta Confrence Series : Tropical Medicine (TM).*1(3):029-033.

Azizah, L. N, & Kikita, E. 2012. Khasiat Ekstrak Etanol Rimpang Dringo (*Acorus calamus* L.) Sebagai Anti Jamur *Candida albicans*. *J. BIMABI* . 1(2):1-6.

Baki, H. 2013. Estrogen and GROWTH Hormone and theirRoles in Reproductive Function. *International Journal of Animal and Veterinary Advances*.5 (1):21-28.

Balakumbahan, R., Rajmani, K., & Kumanan, K. 2015. *Acorus calamus*: An overview. *J Med. Plant Res*. 4 (25):2740-2745.

Balumbi, M., Fachruddin, Muhammad, R. 2021. Morfometri Ovarium setelah Pemberian Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* LAM). *Acta Veterinaria Indonesia.* (9)1:44-52.

Bangun, W. 2012. *Manajemen Sumber Daya Manusia*. Jakarta : Erlangga.

Barragan., Armendariz, B., Zafar, N., Badri, W., Galindo, R. S. A., Kabbaj, D., Fessi, H., Elaissari, A. 2016. Plant Extracts : From Encapsulation to Application. *Expert Opin Drug Deliv*.13(18):1165-75.

Barua, C. C., Sen, S., Das, A. S., & Talukdar, A. 2014. A Comparative Study of the In Vitro Antioxidant Property of Different Extracts of *Acorus calamus* Linn. *J, Nat. Prod. Plant Resour*. 4 (1).

Borghardt, J.M., Charlotte, K., Ashish, S. 2018. Inhaled Therapy in Respiratory Disease: The Complex Interplay of Pulmonay Kinetic Processes. *Canadian Respiratory Journal*.2732017

Campbell, N. A. & J. B. Reeee. 2008. *Biologi, Edisi Kedelapan Jilid 3. Terjemahan: Damaring Tyas Wulandari*. Jakarta : Erlangga.

Chairunnisa, S., Ni Made, W., & Lutfi, S. 2019. Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi Terhadap Karakteristik Ektrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) Sebagai Sumber Saponin. *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*.7(4): 551-560.

Corwin, E. 2009. *Buku Saku Patofisiologi.* Jakarta : Aditya Media.

Crown, J., Richard, S.F., Istvan, L., Katalin, B., Igor, B., Sergey, O.K. 2017. Overall Survival Result from The Randomized Phase II Study of Palbocicib (P) in Combination with Letrozole (L) vs Letrozole Alone for Frontline Treatment of ER+/HER2-Advanced Breast Cancer (PALOMA-1; TRIO-18). *Journal of Clinical Oncology*. 15.

Dammeyer, P., Helberg, V., Wallin, I., Laurell, G., Soshan, M., Ehrsson, H., Arner, S., Kirkegaard, S. 2014. Cisplatin and Oxaliplatin are Toxic to Cochlear Outer Hair Cells and Both Target Thioredoxin Reductase in Orga of Corti Cultures. *Acta Otolaryngol*. 134:448-454.

Darma, V. T., Lucia, M. S., & Riyanto. 2017. Pengaruh Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Siklus Estrus Mencit (*Mus musculus*) dan Sumbangannya terhadap Pembelajaran Biologi SMA. *Jurnal Pembelajaran Biologi*.4(1).

De Paz, L.E.C., Ariton, R., Kenneth A.H., Duncan S.S., & Peter, L.W. 2011. Antimicrobial Effectt of Chitosan Nanoparticles on *Streptococcus mtans* Biofilms. *Applied and Environmental Microbiology*. 77.

Delosantos, M. R. 2012. *The Use of Traditional Chinese Medicine as an Adjunct to Western Fertility Treatments for the Managements of Female Infertility. Theses, Dissertations and Capstone Projects.* USA : A Clinical Graduate Project Submitted to the Faculty of the School of Physician Assistant Studies Pacific University Oregon.

Desai, K. G. H., & Park, H. J. 2005. Preparation and Characterization of Drug Loaded Chitosan Tripolyphosphate Microspheres by Spray Drying. *Drug Develo Res*. 64:114-128.

Devi, C., Subathra, A. T., Etee S., Mohanasrinivasan. 2015. Encapsulation of Staphylokinase and Leucasaspera Plant Extracts Using Chitosan Nanoparticles. *Int. J.PharmTech Res*.7(4):654-661.

Dhyani, I.A. D., Yukhi, K., Made, O. N. 2020. Hubungan Antara Faktor-Faktor Penyebab Infeertilitas Terhadap Tingkat Keberhasilan IVH-ICSI di RSIA Puri Bunda Denpasar Pada Tahun 2017. *Jurnal Medika Udayana*. 9(5).

Dianti, R, R., Alif, I. F., Adkhilni, U., Wining , A., Adis, D., Frans, D. S., Kelvin, Y., Indra, Artani, S. S., Adi, W., & Arief, B. 2020. Folliculer Development

of Aged Rats Ovarian Injected Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. *Journal of the Indonesian Veterinary Research*.4(1).

Dillasamola, Dwisari. 2020. *Infertilitas : Kumpulan Jurnal Penelitian Infertilitas*. LPPM Univeristas Andalas : Simatera Barat.

Dinana, A., Diding, L., Darmawan, D., Andi, M. 2019. Profil Enzim Transmirase Ayam Ras Petelur yang Diberi Kitosan Iradiasi. *Jurnal Nutrisi Ternak Tropis dan Ilmu Pakan.* 1: (17).

Divya, B., Bukke, S., Venkataswamy, M., & Beeram, E. 2017. The Role of *Allium sativum* (Garlic) in Various Diseases and Its Health Benefits: A Comprehensive Review. *International Journal of Advanced Reseach (IJAR)*. 5 (8): 592-602.

Djoyoseputro, S. 2012. *Hantam Stroke dan Kanker dengan Kunyit Putih*. Stomata : Surabaya.

Dustgani, A., Ebrahim, V., Mohammad, I. 2008. Preparation of Chitosan Nanoparticles loaded by Dexamethasone Phosphat. *Iranian J Pharm Sci*. 4:111-114.

Dusza, L., Ciuerezko, R., Skarzynski, D. J., Nogowski, L., Opalka, M., Kaminska, N. B., Nynca, A., Kraszewska, O., Slomczynska, M., Woclawek, P. I., Korzekwa, A., Pruszynska, O. E., & Szkudelska, K. 2020. Mechanism of Phytoestrogen Action in Reproductive Processes of Mammals and Birds. *Reproductive Biology*. 6(1): 151-153.

Dzakwan, M., & Widodo, P. 2019. Peningkatan Kelarutan Fisetin Teknik Kosolvensi. *Journal Politeknik Tegal*.8(2).

Eden, J. A. 2012. Phytoestrogens for Menopausal Systoms: A Review. *Maturitas.* 72(2): 157-159.

Effendi, V. P, & Widjanarko, S,. B. 2014. Distilasi dan Karakterisasi Minyak Atsiri Rimpang Jeringau (*Accorus calamus*) dengan Kajian Lama Waktu Distilasi dan Rasio Bahan : Pelarut.*J. Pang & Agro*. 2(2): 1-8.

Ekasari, W. U., & Pintam, A. Y. 2020. Pemenuhan Kebutuhan Zat Fitoestrogen pada Wanita Usia Menopause. *Jurnal Kebidanan*.6 (3).

Ekor., M. 2014. The Growing Use of Herbal Medicines : Issues Relating to Adverse Reactions and Challanges in Monitoring Safety.*Front Pharmacol*. 4 : 177.

Ekowati, S. W. 2018. Upaya Meningkatkan Prestasi Belajar IPA Materi Memahami Sistem Reproduksi Manusia Melallui Pendekatan Konstektual Pada Siswa Kelas IX C SMP Negeri 6 Sukoharjo Semester 1 Tahnu Pelajaran 2017/2018. *Edunomika.*2 (1).

Ellis, Harold. 2006.*Clinical Anatomy : Applied Anatomy for Student & Junior Doctors 11th Edition*. USA : Blackwell Publishing.

Erbas, O. 2014. Distilasi dan Karakterisasi Minyak Atsiri Rimpang Jeringau (*Acorius calamus* L) dengan Kajian Lama Waktu Distilasi dan Rasio Bahan Pelarut. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2 (7).

Erlia, N., & Jekti, P. 2017. *Kostrasepsi Hormonal : Jenis, Fisiologi, dan Pengaruhnya Bagi Rahim.* Jember : Universitas Jember.

Fadhilah, N. 2020. Kumpulan Kultum Ekonomi Syariah Seri 2. Jakarta : Komite Nasional Ekonomi dan Keuangan Syariah.

Farsimadan, M., & Motamedifar, M. 2020. The Effects of Human Immunodeficiency Virus, Human Papillomavirus, Herpes Simplex Virus 1

and 2 Human Herpesvirus-6 and 8, Cytomegalovirus, and Hepatitis B and C Virus on Female Fertility and Pregnancy. Br. *J. Biomed. Sci.*

Fianti, L.L. 2017. Efektivitas Perasan Daun Afrika (*Vernonia amygdalina* Del) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*). *Disertasi*. Bandung : Universitas Pasundan.

Fuentes, N., & Silveyra, P. 2019. Mekanisme Persinyalan Reseptor Estrogen. Adv Protein Chem Str. 116:135-70

Gazua, S. Y., Makan juola, E. R., Jaryum, K. H., Kutshik, J.R.,& Mafulul, S. G. 2013. The Phytochemical Composition of *Allium cepal / Allium sativum* and the Effects of Their Aqueous Extracts (Cooked and Raw Forms) on The Lipid Profile and other Hepatic Biochemical Parameters in Female Albino Wistar Rats. *Asian J. Exp. Biol. Sci*. 4(3).

Ghosh, S. 2019. Cisplatin: The First Metal Based Anticancer Drug. *Bioorganic Chemistry.* 88.

Guyton, A. C., & Hall, J. E. 2006. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11. Penterjemah: Irawati, Ramadani D, Indriyani F*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.\

Hafizuddin., Tongku, N. S., Muslim, A. 2012. Hormon dan Peranannya dalam Dinamika Folikuler pada Hewan Domestik. *JESBIO*. 1(1).

Hajrin, W., Wayan, C. G. B., Yohanes, J., Windah, A. S. 2021. Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Kitosan Ekstrak Sari Buah Juwet (*Syzygium cumini*) Menggunakan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Sains dan Kesehatan.*3 (5).

Hamny., S. Agungpriyono., I. Djuwita., W. E. Prasetyaningtyas., I. Nasution. 2010. Karakteristik Histologi Perkembangan Folikel Ovarium Fase Luteal pada Kancil (*Tragulus javanicus*). *Indonesian Journal of Veterinary Science & Medicine.*3 (1).

Hamsah & Nasrudin. 2019. Karakteristik Pasangan Infertil di BLU RS DR. Wahidin Sudirohusosdo Makasar. *Green Medical Journal*.1(1).

Hannon, P. R & Thomas, E. C. 2018. Folliculogenesis. *Encyclopedia of Reproduction 2nd Edition.*2.

Hanson, B., Johnstone, E., Dorais, J., Silver, B., Peterson, C. M & Hotaling, J. 2017. Female Infertility, Infertility-Associated Diagnoses, and Comorbidities: A Review. *J Assist. Reprod. Genet*.34(2):167-177.

Hartati, Sri, Atiek S., Eka I. A. 2012. Isolasi β-asarone dari Rimpang Dringo (*Acorus calamus*) Serta Uji Aktivitas Antimikroba. *Jurnal Bahan Alam Indonesia* 8(2): 85.

Hartono, Indah, W., Hanna Z. L., Rosy I., Adelin T. C., Andul R. 2020. Total Flavonoid Content and Antioxidant Activity of Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val. & Zijp) and its Classification with Chemometrics.*Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*. 8 (1):202-214.

Hasnah, Husnih, & Fardhisa, A. 2012. Pengaruh Ektrak Rimpang Jeringau (*Acorus calamus* L.) Terhadap Mortalitas Ulat Grayak Spodoptera litura F. *J. Floratek.* 7 (115) :115-124.

Hawari, D. 2008. *Integrasi Agama dalam Pelayanan Medik.* Jakarta : FKUI.

Hendarto, H., Komarhadi, M. K., Darmawanti, E., Widjiati., Suhatno., Rantam, F. A. 2013. The Effect of Bone Marrow Transplantation on Oocyte

Granulosa Cell Interaction and Folicular Development of Cisplatin Induced Ovarian Failure in Rat. *Stem Cell Research & Therapy*.3(1).

Herlambang. 2019. Pengaruh Pemberian Kurma Muda (*Phoenix dactylifera*) Terhadap Kadar FSH dan Reseptor FSH Ovarium Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *JMJ*. 7(1).

Herman K., Pistollato F., & Stephens M.L. 2019. Beyond The 3Rs : Expanding The Use of Human Relevant Replacement Methods in Biomedical Research. *Altex*.36(3): 343-352.

Hirata, S., Mostafa, A., Naoki, Y., & Masayoshi, S. 2016. Diversity Evaluation Based on Morphological, Physiological and Isozyme Variation in Genetic Resources of Garlic (*Allium sativum* L.) Collected Wordwide. *Genes Genet. Sysy*.91.

Hoshyar, N., Samantha, G., Hongbin, H., & Gang, B. 2016. The Effect of Nanoparticle Size on in Vivo Pharmacoknetics and Cellular Interaction. *Nanomedicine*. 1743-5889.

Ibrahim, M.A., Ibrahim, A.A., Farooq, A.W., Ahmed, A.E.T., Mina, T.K., Mohammad, U.S., Noha, M.A.E.F., Alaa, A.M. 2021. Resveratol Protects Agaist Cisplatin Induced Ovarian and Uterine Toxicity in Female Rats by Attenuating Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis. *Chemico Biological Interactions.* 338:109402.

Irianto, H.E., & Ijah, M. 2011. Prosess dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan sebagai Penghantar Obat. *Squalen.* 6 (1):3-4.

Istiqomah. 2013. Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokletasi Terhadap Kadar Piperin Buah Cabe Jawa (*Piperis Retrofracti Fructus*). *Skripsi.* UIN Jakarta.

Jodeiryzaerm, Sheyda, Farsimadan, M., Abiri, A., Sharafshah, A., Vaziri, H. 2020. Association of Oesterogen Receptor Alpha Gene SNPs Arg157Ter C > T and Val 364Glu T > A with female infertility. *Br. J. Biomed. Sci. 1 – 3.*

Julianawati, T., Hendy, H., Widjiati. 2020. Penetapan Total Flavonoid, Aktivitas Antioksidan dan Karakterisasi Nnaopartikel Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa pterygosperma* Gaertn.). *Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes.*11(1).

Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O. 2013. *Histologi Dasar Ed ke-13*. Jakarta: EGC.

Kamazeri, Siti A., Othman, A. S., Muhammad, T., Deny, S., Haitham, Q. 2012. Antimicrobial Activity and Essential Oils of *Curcuma aeruginosa, Curcuma mangga*, and *Zingiber cassumunar* From Malaysia. *Asian Pac. J. Of Trop. Med.* 12:202-209.

Kandar, P. S. 2014. *Pemberian Alpha Lipoic Acid per Oral Menghambat Gangguan Folikulogenesis pada Mencit (Mus musculus) Balb/c Betina yang Dipapar Asap Rokok.* Denpasar : Universitas Udayana.

Kashani, L., & Akhondzadeh, S. 2017. Female Infertility and Herbal Medicine. *J. Med Plants.*16 (61):12-16.

Kasim, S., Taba, P., Ruslan, & Anto, R. 2020. Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Ekstrak Daun Eceng Gondok (*Eichornia crassipes*) sebagai Bioreduktor. *Kovalen: Jurnal Riset Kimia*.6(2): 126-133.

Katno, P. S. 2009.*Tingkat Manfaat dan Keamanan Tanaman Obat dan Obat Tradsional. Balai Penelitian Obat Tawangmangu. Fakultas Farmai Universitas Gajah Mada*. Yogyakarta : Fakultas Farmasi UGM.

Kaygusuzoglu, E., Cuneyt, C., Fatih, M. K., Serkan, Y., Sefa, K., Mehmet, A.K., Yavuz, S.S. 2018. Zingerone Ameliorates Cisplatin-Induced Ovarian and Uterine Toxicity Via Suppression of Sex Hormone Imbalances, Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis in Female Wistar Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 102:517-530.

Khalidah, A. R. 2020. Literatur Review: Mekanisme Resistensi Kemoterapi Berbasis Platinum. *Jurnal Kesehatan*. 11(1):151-157.

Khwairakpam, A. D., Yengkhom, D. D., Anindita, D., Javadi, M., Nand, K. R., Ganesan, P., Ajaikumar, B. K. 2018. *Acorus calamus : A Bio-Reserve of Medical Values. J. Basic Clin Physiol Pharmacol.* Swedia : University of Gotenborg

Koukarasn, E.N., Sofia, A.P., Dimitrion N.B., & George E.F. 2012. Insight On The Formation of Chitosan Nanoparticles Through Ionotropic Gelation with Tripolyphosphate. *Molecular Pharmaceutics.*2856-2862.

Kritika, K., & Rajiv, G. 2013. Bioavailability Enhancers Of Herbal Origin : An Overview. *Asian Pasific Journal of Tropical Biomedicine Journal.*3(4) : 253-266.

Kulkarni, S.A., & Feng, S.S. 2013. Effects of Particle Size and Surface Modification on Cellular Update and Biodistribution of Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery. *Pharmaceutical Research.*30 (10):2512-2522.

Kurniasari, D., & Atun, S. 2017. Pembuatan dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Temu Kunci (*Boesenvergia pandurata*) pada Berbagai Variasi Komposisi Algiant. *Jurnal Kimia Dasar*.6 (7):31-35.

Kurniawan, S., Handarini, R., & Dihansih, E. 2018. Respons Pemberian Hormone GrNH, Estrogen, Progesteron, dan Prostaglandin dalam Pelaksanaan Singkronisasi Estrus Sapi Resipien Friesien Holstein. *Jurnal Peternakan Nusantara.* 4(2).

Lailiyah, A. Q. A. 2018. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) Temu Mangga (*Curcuma mangga*) dan Jeringau (*Acorus calamus*) Terhadap Histologi Uterus Tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi Cisplatin. *In Journal of Chemical Information and Modeling*.

Lakshmi, S., Padmaja, G., & Remani, P. 2011.Antitumour Effects of Isocurcumenol Isolatedfrom Curcuma zedoaria Rhizomes on Human and Murine Cancer Cells. *International Journal of Medicinal Chemistry*: 1-13.

Laurence, D.R., & Bacharach, A. L. 1964. *Evolution of Drug Activities Pharmacometrics 1 th ed.* London : Academic Press.

Lecomte, S., Demay, F., Ferriere F., Pakdel, F. 2017. Fitokimia Menargetkan Reseptor Estrogen: Menguntungkan daripada Efek Samping. *Int J Mol Sci.* 18(7):1-19.

Lestari, N., Fajrianti, H., Annisa, P. S., Liya, A. U., Elvira, Y. 2021. Efek Pemberian Propolis pada Fungsi Ginjal dan Hepar Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang diinduksi Cisplatin. *Original Article*. 12(2):508-512.

Lowe, J.S & Anderson, P. G. 2015. *Stevens & Lowe's Human Histology, 4th Ed.* Elsevier Mosby :San Diego

Mamta, S., & Jyoti, S. 2012. Phytochemical Screening of Acorus calamus and Lantana camara. *International Research Journal of Pharmacy*. 3(5):324-326.

Mardika, K., Iriani, S., Anak, A. K. D. 2018. Panjang Siklus Estrus dan Struktur Histologi Ovarium Tikus Putih setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kaliandra Merah. 2018. *Jurnal Veteriner*.19 (3): 342-350.

Mardliyati, E., El, S., & Ria, D. 2012. Sintesis Nanopartikel Kitosan Trypoly Phosphate dengan Metode Gelasi Ionik : Pengaruh Konsentrasi dan Rasio Volume terhadap Karakteristik Partikel.*Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*, 90:93.

Mardyana, P. 2017. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Etanol Rimpang Jeringau (*Acorus calamus* L.), Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val.), dan Bawang Putih (*Allium sativum* Linn.) Terhadap Histologi Uterus dan Tuba Fallopi Tikus Putih. *Skripsi*. Fakultas Sains dan Teknologi wwUniversitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Martien, R., Adhyatmika, Iranto, Iramie D, K., Farida, V., Sari, Dian, P. 2012. Perkembangan Teknologi Nnaopartikel Sebagai Sistem Pengahntaran Obat. *Majalah Farmasetik*.8(1).

Martin, C., R., G., & C.,C. 2008. Superovulation and In Vitro Oocyte In Three pesies of Mice (*Mus musculus, Mus spretus* and *Mus spicilegus*). *Theriogenology*. 70(6):1004-1013.

Matheos, H., Max R. J. R., Sri S. 2014. Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Daun Kayu Bulan (*Pisonia alba*). *PHARMACON :Jurnal Ilmiah Farmasi*.3 (3): 2302-2493.

Miladiyah I, Prabowo B. R. 2015. EthanolicAxtract of *Anredera cordifolia* (Ten) Steenis Leaves Improved Wound Healing in Guinea Pigs. *Universa Medicina*. 31 (1): 4-11.

Mirza, D. M., Burhan, M., Ira, P., Suko, H., Mangestuti, A. 2021. Prediksi Aktivitas Fitoestrogenik Senyawa Golongan Flavonoid terhadap Reseptor Estrogen α (ER-α) dengan Pendekatan In Silico. *Jurnal Sains Kesehatan*. 3 (4).

Mostrom, M.,& Timothy, J.E. 2011. Reproductive and Development Toxicology.*Elsevier Inc*. 978-0-12-382032-7

Moulia, N. M., Rizal, S., Evi S. I., Harsi D. K., & Nugraha E. S. 2018. Antimikroba Ekstrak Bawang Putih. *PANGAN*. 27 :55-66.

Muchtaromah, B. 2020. Effecacy of *Allium sativum, Curcuma mangga* and *Acorus calamus* Extract Combination on Rat Fertility. *Pharmacognosy Journal*.12(1):97-203.

Muchtaromah, B., Alfiah, H., & Erna, A. 2017. Phytochemicals, Antioxidant and Antifungal Properties *of Acorus calamus, Curcuma mangga,* and *Allium sativum.* The Veterinary Medicine International Conference. KnE Life Sciences.17.

Muchtaromah, B., Evika,S.S., Atik, N.f., Muhammad, B., Hery, P., Erma, S., Wike, E.P., & Jessica, A. 2020. Evaluating the Effect of Polyherbal Extract of *Allium sativum, Curcuma mangga,* and *Acorus calamus* on Immunomodulation and Ovarian Activity in Cisplatin-Induced Rats.*Sys Rev Pharm.*11(7):485-489.

Na'ima, M., Susanti, R., & Wulan, C. 2012. Efektivitas Pemberian Minyak Sawit dan Minyak Lemuru dalam Mempercepat Pubertas Tikus Betina. *Biosantika.* 4(1).

Najda, A., Lidia, B., Krystyna, W., Jan, D., Dorota, T. 2016. Comparative Studies of Nutritional and Health Enhancing Properties in the "Garlic-Like" Plant *Allium ampeloprasum* var. Ampeloprasum (GHG-L) and *A.sativum. Scientia Horticulturae.*201.

Nandakumar S, Menon S, Shailajan S. 2013. A Rapid HPLC-ESI-MS/MS Method for Determination of β-asarone, A Potential Anti-epileptic Agent, In Plasma After Oral Administration of Acorus calamus Extract to Rats. Biomed Chromatogr.15(1).

Nani, Desyani. 2018. *Fisiologi Manusia Siklus Reproduksi Manusia*. Jakarta Timur : Penebar Swadaya Grup.

Naseri, N., M. Ziora, Z. M. 2018. Wound Derrings from Naturally-Occurrig Polymers: A Rivew on Homopolysaccharidae-Based Composites. *Carbohydr Polym*. 189: 379-398.

Nasution, A. 2015. *Farmakokinetika Klinis*. Medan : USU Press.

Nath, S., & Deb, B. 2015. Survey on The Effect of Plant Extract on Reproductive Parameters of Mammal: A review. *Iny. J. Pure App. Biosci.* 3:21-23

Ningsih, N., Sedarnawati, Y., Sri, Y. 2017. Sintesis Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis Merah dan Kajian Sifat Fungsional Produk Enkapsulasinya. *Jurnal Teknol dan Industri Pangan.*28 (1):27-35.

Noveriyanti, N., Wardani,R. S., & Purwati, I. A. 2016. *Faktor Risiko Infertilitas pada Wanita Usia Subur (Studi di Klinik Fertilitas Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang) Risk Factors for Infertility in Women of Fertile Age (Studies on Fertility Clinic's Sultan Agung Islamic Hospital Semarang).* Universitas Muhammadiyah Semarang : Semarang.

Nugroho, Rudy A. 2018. *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium.* Mulawarman University Press : Samarinda.

Nurjannah & Widyaningrum. 2016. Perkembangan Ovarium Tikus yang Dipapar Radiasi Sinar X. *Jurnal MIPA.* 39(2):85-91.

Nurlaila, S. 2011. Jamu Madura: Eksistensi, Ekspektasi dan Realitas Pengembangannya dalam Perspektif Produsen dan Konsumen. *Fakultas Pertanian Universitas Madura*.1(5).

Octaviantie, P. D., Sri, P., Arifoel Hajat. 2017. Pengaruh Cara Pengolahan Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap Efek Antitrombotik Pada Mencit. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala.* 17(3):157-160.

Oun, R., Moussa, Y. E., & Wheat, N. J. 2018. The Side Effects of Platinum-Based Chemotherapy Drugs: A Review for Chemists. *Dalton Trans* . 47(19):6645-6653.

Pakasi, S. E., & Christina, L. S. 2013. *Budidaya yang Baik Tanaman Karumenga (Acorus calamus).* Fakultas Pertanian Universitas Sam Ratulangi.

Pakki, E., Sumarheni, S., F., A., Ismail, I., & Safirahidzni, S. 2016. Formulasi Nnaopartikel Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine americana* (Aubl) Merr) dengan Variasi Konentrasi Kitosan Tripolifosfat (TPP). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*. 3(4): 252-259.

Pal, S. L., Jana, U., Manna, P. K., Mohanta, G. P. & Manavalan. 2011. Nanoparticle: An Ovweview of Preparation and Characterization. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.*1(6): 228-234.

Palenga, N. S. 2020. Produksi Embrio In Vivo dari Oosit Hasil Autotransplatasi Heterotopik Ovarium Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmu Peternakan*. 1(2).

Paramitha, N. Y., Paulina, T., & Kasim, S. 2019. Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Ekstrak Daun Salam (*Syzgium polyanthum*) Sebagai Bioereduktor dan Uji Aktivitasnya Sebagai Antioksidan. Indo. *J. Chem. Res*.7 (1): 51-40.

Pasaribu, I. H., Sutrisno., Agustina, T. E. 2018. Pengaruh Ekstrak Teh Hijau Terhadap Ekspresi Reseptor Estrogen α dan Ketebalan Endometrium pada Tikus yang Dipapar Monosodium Glutamat. *Jurnal Ilmiah Bidan*. 3 (3).

Patel, K., & Krikpatrick. 2018. *Basic Pharmacokinetic Principles*. Singapore: Springer Nature Singapore Pte. Ltd.

Poernomo H., Mochammad, T. M. 2020. Pengaruh Gel Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* L.) Terhadap Jumlah Sel Makrofag Pada Penyembuhan Luka Insis Gingva Marmut (*Cavia porcellus*). *Interdent JKG* .16 (2).

Policegoudra R. S., Aradhya, S. M., Singh, L. 2011. Mango Ginger (*Curcuma amada* Roxb) A Promising Spice for Phytochemcals and Biological Activitiesz. *J. Biosci*.36 (4):739-748.

Pramesti, N. A., Tjuk, I. R., Aditya, Y., Tatik, H., Iwan, S. H., Muhammad, T. E.P.2018. Pengaruh Pemmberian Ekstrak Kedelai (*Glycine max*) terhadap Jumlah Pertumbuhan Folikel Ovarium Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Medik Veteriner.* 1(3):120-127.

Purbowatiningrum, Ngadiwiyana, Ismiyarto, E., Fachriyah, I Eviana, O Eldiana, N Amaliyah, A N Sektianingrum. 2017. Antidiabetic Activity from Gallic Acid Encapsulated Nanochitosan. *Mat. Sci. Eng*. 172 (1) : 29-42.

Purnama, M. T. E., Imam, M., Tri, W. S., Abdul, S., Ragil, A. P., Amung, L. S. 2017. Aluminosilikat Berpotensi Menekan Gangguan Reproduksi Mikotoksin Zearalenon Berdasarkan Pengamatan Jumlah Folikel dan Ekpresi Capase-9 Ovarium. *Jurnal Veteriner*.18 (2):175-180.

Purwanti, N. U., & Ressi, S. 2022. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Rimpang Jeringau Merah (*Acorus* sp.) dengan Metode DPPH (2,2-difenil-1-picrylhydrazil). *Jurnal Sains dan Kesehatan*.4 (1).

Putri, A. I., Agus S., I Nyoman C. 2018.Karakterisasi Nanopartikel Kitosan Ekstrak Daun Ubijalar (*Ipomoea batatas* L.) Menggunakan Metode Gelasi Ionik. *ALOTROP, Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*. 2: 203-207.

Rabiko, C.A., & Eileen, M.D. 2007. Molecular Mechanisms of Resistance and Toxicity Associated with Platining Agents. *National Institutes of Health Access*. 33(1):9-23.

Rachmawati, H., Reker-Smit, C., Hooge, M.N.L., Loenen-Weemaes, A.M.V.M Poelstra, K., Beljaars, L. 2007. *Chemical Modification of Interlukin 10 with Mannose 6 Phosphate Groups Yield a Liver Selective Cytokine.* DMD.35: 814-821.

Rahayu, S., Trinil, S., Aris, S. *Biologi Reproduksi (Kajian Seluler dan Molekuler).* Malang : UB Press.

Rahmawati, R.2012.*Keampuhan Bawang Putih Tunggal (Bawang Lanang).* Yogyakarta : Pustaka Baru Press.

Rajput, S. B., Madan, B., Tonge, S., Mohan, K. 2014. Review : An Overview on Traditional Uses and Pharmacological Profile of *Acorus calamus* Linn. (Sweet flag) and Other *Acorus* Species. *Phytomedicine*. 21.

Rakhi, K. J., Pradeep, K. J., Koel, C., Suresh, V. S., Rana., & Sujoy, K. G. 2014. An Emergening Interface Between Life Science and Nanotechnology: Present Status and Prospects of Reproductive Healthcare Aided by Nano-Biotechnology. *Nano Reviews*. 5:22762

Ramadhani, S. A., Iman, S., Ni Wayan, K., Adi, W. 2017. Pengendalian Folikulogenesis Ovarium dengan Pemberian Ekstrak Biji Kapas. J*urnal Sains Veteriner* 35 (1)

Rather, M.A., Sharma, R., Gupta, S., Ferosekhan, S., Ramya, V.L., Jadhao, S.B. 2013. Chitosan Nanoconjugated Hormone Nanoparticles for Sustained Surge of Gonadotropins and Enchanced Reproductive Outpu in Female Fish. *Plos One.* 8:1-10.

Rawat, M.D., Singh, & S. Saraf. 2006. *Nanocarriers Promising Vehicle for Bioactive Drugs Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29.

Rismana, E., Suci, K., Olivia, B., Nizar, Marhamah. 2014. Pengujian Aktivitas Antiacne Nnaopartikel Kitosan-Ekstrak Kulit Buah Manggis *(Garcinia mangostana). Media Litbangkes*.24 (1).

Ritcher, D. U., Abarzua, S., Chrobak, M., Schulze, S., Kupka, M. S., Friese, K., Briese, V., Piechulla, B., & Jesche, U. 2010. Effect of Phytoestrogen Extracts Isolated from Flax on Estradiol Production and ER/PR Expression in MCf7 Breast Cancer Cells. *Anticancer Research*.5 :1695-1699.

Rohman, A., Widodo, H., Lukitaningsih, E., Rafi, M., Nurulhidayah, A.F., & Windarsih, A. 2020. Review on In Vitro Antioxidant Activities of *Curcuma* Sprecies Commonly Used as Herbal Components in Indonesia. *Food Research.* 4(2):286-293

Rosidy, I. 2008. *Rahasia Tumbuhan Obat Perspektif Islam 1st ed.* Malang : UIN Maliki Press

Roupa, Z., M., Polikandrioti, P., Sotiropoulo, E., Faros, A., Koulouri, G. Wozniak, M., & Gourni. 2009. *Cause of Infertility in Women at Reproductive Age.* 3(2): 80-87.

Rusmiatik. 2013. *Pemberian Ekstrak Daun Gandarusa (Justicia gendarusa, Burm f) Menghambat Proses Penuaan Ovarium pada Marmut*. Denpasar : Universitas Udayana.

Rustini, N. L. 2010.*Ativitas Antijamur Minyak Atsiri Rimpang Dringo* (*Acorus calamus* L.) *Terhadap Jamur Botryodiplodia theobroe Penyebab Busuk Buah Pisang.* Universitas Udayana, Bukit Himbaran : Bali.

Saharan, P., Sadh, P. K., & Duhan, J. S. 2017. Comparative Assessment of Effect of Fermentation on Phenolics, Flavonoids and Fress Radical Scavenging Activity of Commonly used Careals. *Biocat. Agric. Biotechnol*. 12: 236-240.

Sari, R. D. P., & Samsul, B. 2019. Pemanfaatan Isoflavon dengan Bhan Dasar Kulit Kopi Robusta dengan Penanda BMD (*Bone Marrow Density*) pada Wanita Peri/Post Menopause. *Biomedical Journal of Indonesia*. 5(3).

Sastrahidayat, Ika. 2016. Penyakit Pada Tumbuhan Obat-Obatan, Rempah Bumbu dan Stimula. UB Press : Malang.

Satriyati, E. 2017. Menjaga Tradisi Minum Jamu Madura dengan Penyampaian Pesan. *Interpersonal Kesehatan*.10(2): 24-35

Savitri,E. S. 2015. Uji Antifungi Ramuan Tradisional Madura "Subur Kandungan". *Al-Kuniyah Jurnal Biologi*.8(1):1-5

Sculer L. 2006. Model Animals and Quantitative Genetics. *Makalah Kuliah Umum.* Bogor (ID) : Fakultas Peternakan IPB.

Septian, A. R., Nurmasari, W., Enny, P. 2017. Konsumsi Fitoestrogen, Presentase Lemak Tubuh dan Siklus Menstruasi pada Wanita Vegetarian. *Journal of Nutrition College.*6(2):180-190.

Shihab, Q. 2002. *Tafsir Al-Misbah. Pesan, Kesan, dan Keserasian Al-Qur'an Volume II.* Jakarta : Lentera.

Silber, S. 2015. Unifying Theory of Adult Resting Follicle Recruitment and Fetal Oocyte Arrest. *Reporod Biomed Online*.31 (5): 472-474

Simatauw, A. Z., Adrien, J. A. U. 2019. Gambaran Siklus Estrus Tikus (Rattus novergicus) Terpapar Asap Rokok Setelah Diterapi Ekstrak Etanol Rumput Kebar (*Biophytum petersianum* Klotzsch). *Rumphius Pattimura Biological Journal.*1(1).

Singh, V. K., & Singh, D. K. 2008. Pharmacological Effect of Garlic (*Allium sativum* L.). *ARBS Annual Review of Biomedical Sciences*.10: 6-26.

Siregar, I. K., Tongku, N. S., Muslim, A., Sri, W., Nazaruddin., Hafizuddin. 2020. Efek Pemberian Ekstrak Pituitari Sapi terhadap Peningkatan Jumlah Folikel Ovarium dan Konsentrasi Estradiol pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *Livestock and Animal Research*. 18(2):171-189.

Sivakami, M. S., Thandapani, G., Jayachandran, V., Hee, S. J., Se, K. K., Sudha, P. N. 2013. Preparation and Characterization of Nano Chitosan for Treatment Wastewaters. *Int J Biol Macromol.*57: 204-211.

Sjahfridi L, Astuti P, Maheshwari H. 2013. Pemeriksaan Profil Hormon Progesteron Selama siklus Estrus Tikus (*Rattus novergicus*) Betina Menggunakan Perangkat Inframerah. *Jurnal Kedokteran Hewan-Indonesia Journal of Veterinary Sciences.* 7 (1): 32-36.

Sugita, P., dkk. 2009. Kitosan: Sumber Biomaterial Masa Depan. Bogor : IPB Press.

Sulistyorini, A. 2015.Potensi Antioksidan dan Antijamur Ekdtrak Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* Linn.) dalam Beberapa Pelarut Organik. *Skripsi.* Jurusan Biologi Fakultas Sains & Teknologi Universitas Ilam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Supranto, M.A.2000. *Teknik Sampling untuk Survey dan Eksperimen*. Jakarta: PT. Penerbit Rineka.

Suryani, Wahyuni, Dian, A., Rahmanipu. 2016. Formulasi Nanopartikel Kurkumin dengan Teknik Gelasi Ionik Menggunakan Kitosan, Tripolifosfat, dan Natrium Alginat Serta Uji Stabilitasnya Secara In Vivo. *Pharmauho*.2 (1):17-21

Susanti & Himmatul Mahmudah. 2017. Efektivitas Pemberian Perasan Temu Mangga (*Curcuma mangga* Val.) Menghambat Pertumbuhan Bakteri Staphylococcus Aureus. Journal of Ners Community.8 (1):93-99.

Susilawati, D., & Vanessa, B. 2019. Hubungan Obesitas dan Siklus Menstruasi dengan Kejadian Infertilitas pada Pasangan USIA Subur di Klinik Dr. Hj. Putri Sri Lasmini SpOG (K) Periode Januar-Juli Tahun 2017. *Jurnal Kesehatan Mercusuar*. 2 (1).

Syahbani, D. R. N., Sekti, J. S. I., Vitasari, I. 2020. Hemoglobin Levels Before and After Chemotherapy (Cisplatin-Paclitaxel) of Nasopharyngeal Cancer Patients at Prof. Dr. Margono Soekarjo Hospital.*International Journal of Nasopharyeal Carcinoma.* 2(4):121-123.

Talakua, F. C., Adrien, J,. A. U. 2020. Efek Pemberian Ektrak Etanol Rumput Kebar (*Bhiophytum petersianum* Klotzsch) Terhadap Peningkatan Jumlah Folikel Pada Ovarium Tikus (*Rattus novergicus)* Terpapar Asap Rokok. *Biofaal Journal.*1(2): 74-84.

Tedjo, A. D. S. 2005. Aktivitas Kemoprevensi Ekstrak Temu Mangga. *Makara Kesehatan.*9.

Tetti, M. 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*.7 (2) :361-367.

Tomac,, Jelena. 2011. Biology of the Corpus Luteum. *Period Biol*.113: (1).

Tortora, G. J., & Derrickson. 2014. *Principles of Anatomy and Physiology*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.

Trisunuwati, P. 2016. The Role of Leaf Water Clover (*Marsilia crenata*) Squeeze Towards Estrogen Blood Level andUterine Histology in Rats (*Rattus novergicus*). *J. Ternak Tropika*.17(2): 1-7.

Umamaheshwari, N., & Rekha, A. 2018. Sweet Flag : (*Acorus calamus*) An Incredible Medicinal Herb. *Journal of Pharmacology and Phytochemistry*.7 (6): 15-22.

Untari, I. 2010. Bawang Putih sebagai Obat Paling Mujarab Bagi Kesehatan. *Jurnal Gaster*.7(1):547-554

Vaughn, J. M., & Williams R. O. 2007. *Nanopaticle Engineering In Swarbrick James Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition.* 1 :48.

Viggiani, M.T., Polimeno, L., Di, L.A., & Barone, M. 2019. Phytoestrogens : Dietary Intake, Bioavailability, and Protective Mechanisms Against Colorectal Neoproliferative Lesions. *Nutrients.* 11:1-12.

Vllasaliu, D., Hariis, R., Heras, A., Caseltari, L., Garnelt, M., Illum, L., Stolnik, S. 2010. Tight Junction Modulation by Chitosan Solution. *International Journal Pharma* 400: 183-193.

Wahyuni, A., Kadir, A., & Najib, A. 2012. Isolasi dan Identifikasi Komponen Kimia Fraksi N-heksana dalam Tumbuhan Jeringau (*Acorus calamus* Linn.). *As-Syifaa.* 4 (1): 58-64.

Wahyuni, D.T., & S.B. Widjanarko. 2015. Pengaruh Jenis Pelaruut dan Lama Ekstraksi terhadap Ekstrak Karotenoid Labu Kuning dengan Metode Gelombang Ultrasonik. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 3 (2):390-401.

Wakhidah, L., & Mirwa, A.A. 2021. Analisis Senyawa dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* L.) Probolinggo. *UNESA Journal of Chemistry.*10 (3).

Wang, T., Li, Q., Bi., K. 2018. Bioactive Flavonoids in Medical Plants: Structure Activity and Biological Fate. *Asian J. Pharm Sci.*13:12-23.

Wibisana, Wahyu. 2016. Pernikahan dalam Islam. *Jurnal Pendidikan Agama Islam-Ta'lim*.14 (2).

Widhayanti, T.A., Pangkahila, W., Pinatih, G. N. I. 2017. Pembmerian Suplemen Swissoats A3 Meningkatkan Kadar Hormon Estrogen pada Tikus (*Rattus novergicus*) Betina Menopause Galur Wistar. *Jurnal Biomedik*. 9 (2): 75-81.

Widiarta, I. B. W., Anbiya, K. U., I Putu, S. D. 2020. Kenpaullone (CDK2 Inhibitor dan GSK-3β Inhibitor) sebagai Agen Otoprotektif pada Pasien Kemoterapi Berbasis Cisplatin: Tinjauan Pustaka. *Intisari Sains Media.* 11(3):1258-1263.

Wiggleswoth K., Lee K. B., Emori C., Suquira K., Eppiq J. J. 2015. Transcriptomic Diversification of Developing Cumulus and Marul Granulosa Cells in Kouse Ovarian Follicles. *Biol Reprod*. 92(7): 1-14.

Wijayanti, D., Enny, T. S., Edy, K. 2019. Perubahan Histopatologi Ovarium, Uterus, dan Ginjal Marmut (*Cavia cobaya*) yang diberi Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia*). *Jurnal Veteriner*. 20 (2):269-278.

Windarsih, G., Dwinita, W., Siti, Y. 2021. Morphological Charactteristics of Zingiberaceae in Serang District Banten Indonesia.*Biodiversitas*. 22(12):5507-5529.

Wirasti, Rahmatullah, Slamet, Yulisn , W. P., Siti, N. 2021. Pengujian Karakter Nanopartikel Metode Gelasi Ionik Ekstrak dan Tablet Daun Afrika (*Veronia amygdalina* Del.). *Jurnal Wiyata.*8 (2).

Woodruff, T. K., & Shea, L. D. 2011. A New Hypothesis Regarding Ovarium Follicle Development: Ovarian Rigidity AsA Regulator of Selection and Health. *Assist Reprod Genet.* 28 (1): 3-6

Yahia, Y., Bagues, M., Zaghdoud, C., Al-Amri, S. M., Nagaz, K., and Guerfel, M. 2019. Phenolic Profile, Antioxidant Capacity and Antimicrobial Activity of *Calligonum arich* L., Desert Endemic Plant in Tunisia. *South African J. Botany*, 124, 414-419.

Yuandani & Edy, S. 2017. Immunomodulatory Effects of Ethanol Extract of *Curcuma mangga* Rhizomes in Mice. *Asian J. Pharm. Clin Res.*10(9): 148-150.

Yucebilgin, M.S., Terek, M.C., Ozsaran, A., Akercan, F., Zekioglu, O., Isik, E., Erhan, Y. 2004. Effect of Chemotherapy on Primordial Follicular Reserve of Rat: An Animal Model of Premature Ovarian Failure and Infertility. *Aust NZJ Obstet Gynaecol. 44:6-9.*

Yudhasamita, S., Andhika, P. N. 2017. Sintesis dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan sebagai Adsorben Cd dan Antibakteri Koliform. *Biogenesis Jurnal Ilmiah Biologi*.5 (1):42-48.

Yulianita, Mulyadi, E., & Triastinurmiatiningsih. 2020. Kajian Mekanisme Estrogenik Kombinasi Ekstrak Kemangi dan Adas melalui Histopat Ovarium dan Uterus. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 18(2):213-219.

Yuniati, Y., Rokiy, A., Rollando, R. 2018. Structural Conformation Study of Isoflavon Derivatives in Soybean Using Empirical Methods. *Journal of Global Pharma Technology.* 10 (5) : 220-225.

Yusfiati, Wasmen, M., Hera, M., & Andriyanto. 2022. Efek Ekstrak Fraksi Etil Asetat Daun Pelawan pada Kinerja Ovarium Tikus Pascamelahirkan. 2022. *Acta Veterinaria Indonesia*.10(1):8-22.

Yusuf, M., Hendy, H., Suhatno, & Widjiati. 2014. Transplantasi Bone Marrow Stem Cell Memperbaiki Maturasi Oosit pada Tikus Model Insufisiensi

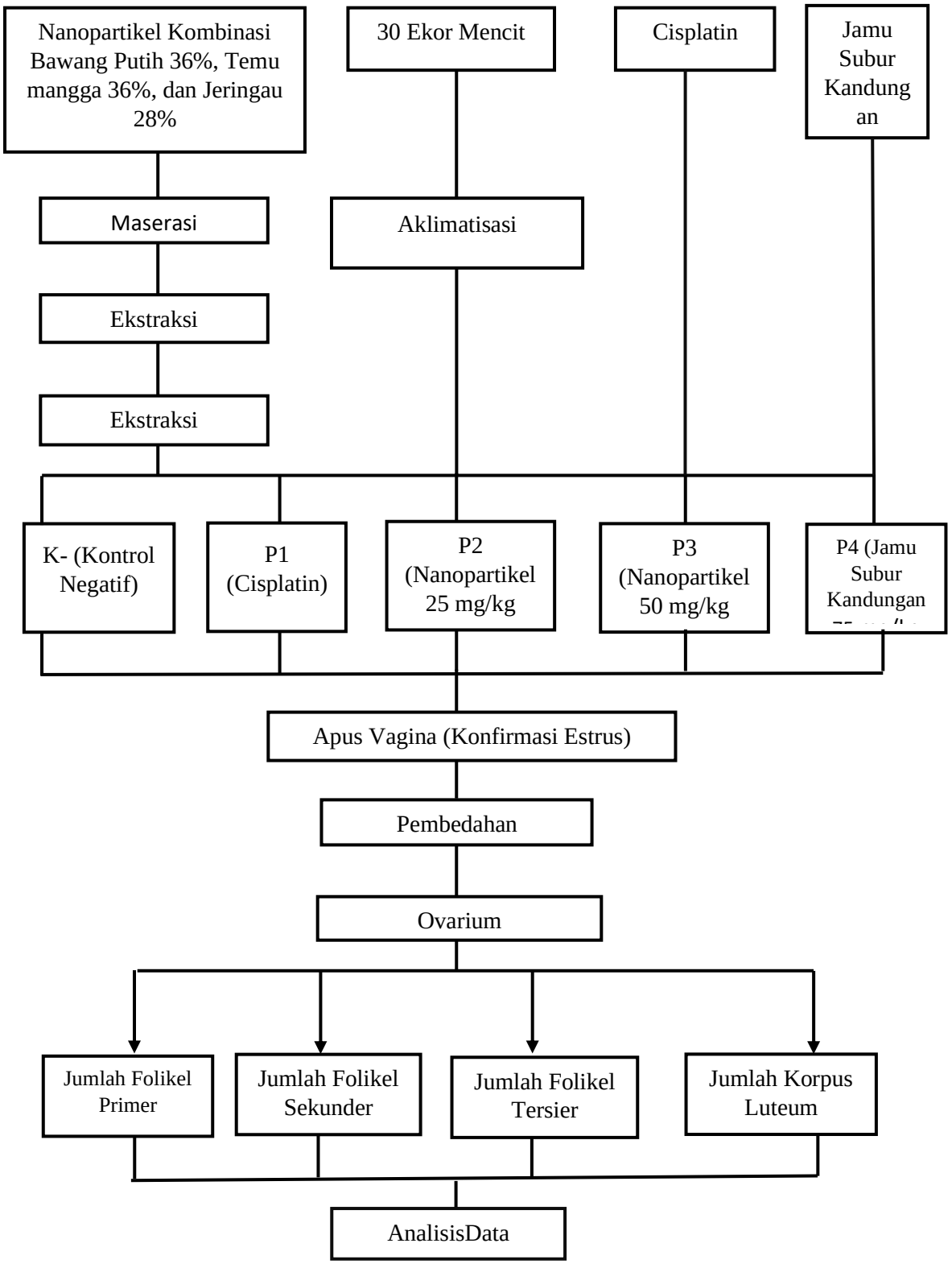
Ovarium Memakai Cisplatin. *Majalah Obstetri & Ginekologi*. 22 (2): 66-70

Zhang JM, Liao W, He, YX, He, Y, Yan D, Fu, CM. 2013. Study on Intestinal Absorption and Pharmacokinetic Chracterization of Diester Diterpenoid Alkaloids in Precipitation Derived from Fuzi-Gancao Herb-Pair Decoction for its Potential Interaction Mechanism Investigation. *J. Ethnopharmacol.* 147 (1) : 28-35.

Zhang, J., Igho, J., Onakpoya, Paul, P., Mohamed Eddouks. 2015. The Safety of Herbal Medicine : From Prejudice to Evidence. *Evidence Based Complem. Altern. Med* (3).

LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur Penelitian



Lampiran 2. Data Jumlah Total Folikel Ovarium Mencit Setelah Diberi Perlakuan Nanopartikel *A. sativum, C. Mangga,* dan *A. calamus*

Perlakuan	Ulangan						Rata-rata ± SD
	1	2	3	4	5	6	
K-	7	9	10	10	11	13	10,00 ± 1,03
K+	1	3	2	3	3	4	2,66 ± 2,00
P1	10	14	15	15	19	20	15,50 ± 3,61
P2	15	17	18	18	22	23	18,83 ± 3,06
P3	9	14	12	16	13	15	13,16 ± 2,48

a. Folikel Primer

Perlakuan	Ulangan						Jumlah	Rerata ± SD
	1	2	3	4	5	6		
K-	3	1	2	4	2	2	14	2,33 ± 1,03
K+	0	0	0	1	0	1	2	0,33 ± 0,51
P1	1	3	5	4	2	3	18	3 ± 1,41
P2	3	3	2	4	4	5	21	3,5 ± 1,04
P3	2	0	3	2	0	4	12	1,83 ±1,16
Jumlah	9	7	12	15	6	15	67	10,99

b. Folikel Sekunder

Perlakuan	Ulangan						Jumlah	Rerata
	1	2	3	4	5	6		
K-	0	2	3	0	4	4	13	2,17 ± 1,32
K+	0	1	1	2	1	0	5	0,83 ± 0,75
P1	3	2	3	3	5	4	20	3,33 ± 1,03
P2	4	3	4	5	5	6	26	4,33 ± 0,81
P3	2	5	1	3	3	4	18	3 ± 1,41
Jumlah	9	13	12	13	18	18	82	13,66

c. Folikel Tersier

Perlakuan	Ulangan						Jumlah	Rerata
	1	2	3	4	5	6		
K-	3	5	1	4	2	2	17	2,83 ± 0,75
K+	1	0	1	0	0	2	4	0,67 ± 0,81
P1	3	4	3	5	5	6	26	4,33 ± 1,21
P2	3	4	5	4	5	6	27	4,5 ± 0,83
P3	1	4	5	6	2	4	22	3,67 ± 1,86
Jumlah	11	17	15	19	14	20	96	16

d. Korpus Luteum

Perlakuan	Ulangan						Jumlah	Rerata±SD
	1	2	3	4	5	6		
K-	2	2	3	4	5	3	19	3,17 ± 1,16
K+	0	2	0	0	2	1	5	0,83 ± 0,98
P1	3	5	4	3	7	7	29	4,83 ± 1,83
P2	5	7	7	5	8	7	39	6,5 ± 1,22
P3	3	4	4	3	6	5	25	4,17 ± 1,16
Jumlah	13	20	18	15	28	23	117	19,50

Lampiran 3. Data Hasil Analisis Statistik Jumlah Total Folikel Ovarium

a. Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Perlakuan ovarium	Folikel Ovarium
N		30	30
Normal Parameters[a,b]	Mean	3,00	12,03
	Std. Deviation	1,438	6,094
Most Extreme Differences	Absolute	,157	,106
	Positive	,157	,106
	Negative	-,157	-,096
Test Statistic		,157	,106
Asymp. Sig. (2-tailed)		,059[c]	,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.

b. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Ulangan tiap Perlakuan	Based on Mean	1,641	4	25	,195
	Based on Median	1,021	4	25	,416
	Based on Median and with adjusted df	1,021	4	18,003	,423
	Based on trimmed mean	1,675	4	25	,187

c. One Way ANOVA

ANOVA

Ulangan tiap Perlakuan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	908,467	4	227,117	33,697	,000
Within Groups	168,500	25	6,740		
Total	1076,967	29			

d. Uji DMRT

Ulangan tiap Perlakuan

			Subset for alpha = 0.05			
	Perlakuan ovarium	N	1	2	3	4
Duncan[a]	K+ (Cisplatin)	6	2,67			
	K- (Aquades)	6		10,00		
	P3 (Jamu75)	6			13,17	
	P1 (CN25)	6			15,50	
	P2 (CN50)	6				18,83
	Sig.		1,000	1,000	,132	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,000.

Lampiran 4 : Data Hasil Analisis Statistik Jumlah Masing-Masing Folikel Primer, Folikel Sekunder, Folikel Tersier, dan Korpus Luteum

a. Uji Normalitas

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Perlakuan ovarium	Folikel Primer	Folikel Sekunder	Folikel Tersier	Corpus Luteum
N		30	30	30	30	30
Normal Parameters[a,b]	Mean	3,00	2,20	2,70	3,20	3,90
	Std. Deviation	1,438	1,495	1,535	1,789	2,264
Most Extreme Differences	Absolute	,157	,137	,144	,143	,121
	Positive	,157	,122	,109	,091	,121
	Negative	-,157	-,137	-,144	-,143	-,115
Test Statistic		,157	,137	,144	,143	,121
Asymp. Sig. (2-tailed)		,059[c]	,157[c]	,113[c]	,121[c]	,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.

b. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Folikel Primer	Based on Mean	,709	4	25	,594
	Based on Median	,747	4	25	,569
	Based on Median and with adjusted df	,747	4	21,281	,571
	Based on trimmed mean	,699	4	25	,600
Folikel Sekunder	Based on Mean	,504	4	25	,733
	Based on Median	,467	4	25	,759
	Based on Median and with adjusted df	,467	4	20,922	,759
	Based on trimmed mean	,496	4	25	,738
Folikel Tersier	Based on Mean	2,296	4	25	,087
	Based on Median	1,335	4	25	,285

	Based on Median and with adjusted df	1,335	4	15,101	,302
	Based on trimmed mean	2,219	4	25	,096
Corpus Luteum	Based on Mean	1,162	4	25	,351
	Based on Median	,842	4	25	,512
	Based on Median and with adjusted df	,842	4	21,916	,513
	Based on trimmed mean	1,154	4	25	,355

c. Uji One Way ANOVA

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Folikel Primer	Between Groups	35,800	4	8,950	7,716	,000
	Within Groups	29,000	25	1,160		
	Total	64,800	29			
Folikel Sekunder	Between Groups	38,467	4	9,617	8,059	,000
	Within Groups	29,833	25	1,193		
	Total	68,300	29			
Folikel Tersier	Between Groups	58,467	4	14,617	10,643	,000
	Within Groups	34,333	25	1,373		
	Total	92,800	29			
Corpus Luteum	Between Groups	105,867	4	26,467	15,447	,000
	Within Groups	42,833	25	1,713		
	Total	148,700	29			

d. Uji DMRT

Folikel Primer

			Subset for alpha = 0.05		
	Perlakuan ovarium	N	1	2	3
Duncan[a]	K+ (Cisplatin)	6	,33		
	P3 (Jamu75)	6		1,83	
	K- (Aquades)	6		2,33	2,33
	P1 (CN25)	6		3,00	3,00
	P2 (CN50)	6			3,50
	Sig.		1,000	,087	,087

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,000.

Folikel Sekunder

	Perlakuan ovarium	N	Subset for alpha = 0.05		
			1	2	3
Duncan[a]	K+ (Cisplatin)	6	,83		
	K- (Aquades)	6		2,17	
	P3 (Jamu75)	6		3,00	3,00
	P1 (CN25)	6		3,33	3,33
	P2 (CN50)	6			4,17
	Sig.		1,000	,091	,091

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,000.

Folikel Tersier

	Perlakuan ovarium	N	Subset for alpha = 0.05		
			1	2	3
Duncan[a]	K+ (Cisplatin)	6	,67		
	K- (Aquades)	6		2,83	
	P3 (Jamu75)	6		3,67	3,67
	P1 (CN25)	6			4,33
	P2 (CN50)	6			4,50
	Sig.		1,000	,230	,256

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,000.

Corpus Luteum

	Perlakuan ovarium	N	Subset for alpha = 0.05			
			1	2	3	4
Duncan[a]	K+ (Cisplatin)	6	,83			
	K- (Aquades)	6		3,17		
	P3 (Jamu75)	6		4,17	4,17	
	P1 (CN25)	6			4,83	
	P2 (CN50)	6				6,50
	Sig.		1,000	,198	,386	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,000.

Lampiran 5. Perhitungan Dosis

1. Dosis Perlakuan Nnaopartikel Kombinasi Ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus*

Dosis yang digunakan pada penelitian nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* sebelumnya adalah 50 mg/kg BB. Mengacu pada penelitian sbelumnya, sehingga rentang dosis dibawahnya yang digunakan adalah 25 mg/kg BB. Pemberian dosis 25 mg/kg BB pada penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengaruh pada parameter. Berikut ini adalah perhitungan pemberian dosis nanopartikel kombinasi ekstrak *Allium sativum, Curcuma mangga,* dan *Acorus calamus* pada *Mus musculus*:

a. Perhitungan Dosis 25 mg/kg BB

Dosis Acuan : 25 mg/kg BB

Berat Badan Mencit : 20 grm

Perhitungan : $\frac{Berat\ Badan\ Mencit\ x\ Dosis}{1.000}$

Dosis untuk 20 gr mencit : $\frac{20\ x\ 25}{1.000} = 0{,}5$ mg

Dosis untuk 25 gr mencit : $\frac{25\ x\ 25}{1.000} = 0{,}625$ mg

b. Perhitungan Dosis 50 mg/kg BB

Dosis Acuan : 50 mg/kg BB

Berat Badan Mencit : 20 grm

Perhitungan : $\frac{Berat\ Badan\ Mencit\ x\ Dosis}{1.000}$

Dosis untuk 20 gr mencit : $\frac{20\ x\ 50}{1.000} = 1$ mg

Dosis untuk 25 gr mencit : $\frac{25\ x\ 50}{1.000} = 1{,}25$ mg

2. Dosis Perlakuan Pemberian Jamu Subur Kandungan

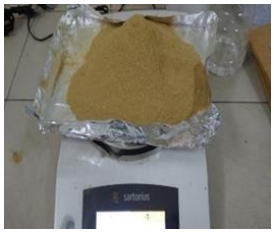
Dosis yang digunakan jamu subur kandungan pada penelitian ini mengacu pada penelitian sebelumnya yaitu 75 mg/kg BB (Muchtaromah dkk, 2017). Menurut penelitian Laurance (1964) dosis jamu subur kandungan perkapsul adalah 500 mg.kg BB. Dosis ini diminum dalam 8 kapsul/hari (2 x sehari @4 kapsul) dan dihitung menggunakan faktor konversi 0,018. Maka diperoleh perhitungan sebagai berikut:

Dosis untuk 20 grm mencit = $\frac{20\ x\ 75}{1.000} = 1{,}5\ mg$

Dosis untuk 25 grm mencit = $\frac{25\ \text{x}\ 75}{1.000} = 1{,}875\text{mg}$

Lampiran 6. Gambar Alat dan Bahan Penelitian

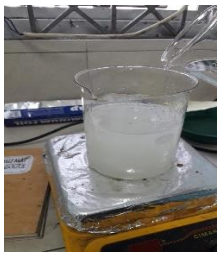
a. Tahap Ekstraksi

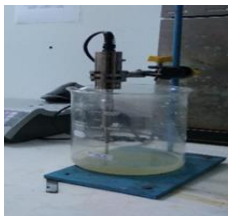
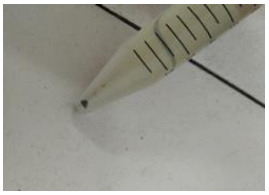
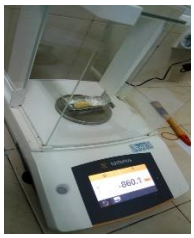
Gambar	Keterangan
	Proses penimbangan simplisia nanopartikel kombinasi ekstrak Allium sativum, Curcuma mangga, dan Acorus calamus (36% ; 36% ;28%)
	Ekstraksi maserasi menggunakan pelarut etanol 70% dan dishaker
	Penyaringan kombinasi ekstrak untuk mendapatkan maserat.

	Proses pemekatan ekstrak kombinasi menggunakan *Rotary Evaporator*
	Ekstrak pekat didapatkan kemudian dipindahkan ke dalam botol
	Penyimpanan botol-botol ekstraksi di dalam freezer

b. Tahap Pembuatan Nanopartikel

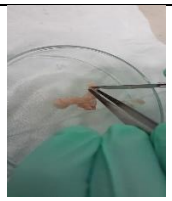
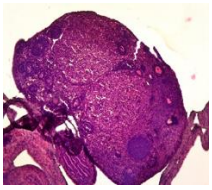
	Penimbangan ekstrak
	Penimbangan kitosan

	Penimbangan STTP
	Homogenasi larutan kitosan STPP dan penambahan larutan AAG
	Pencampuran ekstrak ke larutan kitosan-STTP-AAG
	Prosese homogenasi menggunakan *homogenizer ultra turrax*
	Proses penambahan *tween 80*

	Proses sonikasi
	Sentrifugasi
	Pemisahan pellet dengan supernatan
	Hasil pellet nanopartikel
	Penimbangan serbuk nanopartikel
	Hasil serbuk nanopartikel

c. Tahap Perlakuan

	Aklimatisasi dan pemeliharaan mencit
	Proses apus vagina mencit
	Perwaranaan preparat apusan vagina menggunakan giemsa
	Pengamatan apus vagina
	Dislokasi mencit
	Pembedahan mencit dan pengambilan organ ovarium

	Fiksasi organ
	Hasil pembuatan preparat histologi ovarium

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	: 18620021
Nama	: KHUSNUL KHOTIMAH
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	:

POTENSI NANOPARTIKEL KOMBINASI EKSTRAK Allium sativum, Curcuma mangga, DAN Acorus calamus TERHADAP PROFIL HISTOLOGI OVARIUM MENCIT (Mus musculus) BETINA 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	Pembahasan proposal riset	2021/2022 Ganjil	Sudah Dikoreksi
2	2021-11-06	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Konsultasi BAB 1	2021/2022 Ganjil	Sudah Dikoreksi
3	2021-11-17	MUJAHIDIN AHMAD, M.Sc	Konsultasi proposal dan ACC bab 1, 2 terkait integrasi sains dan Islam.	2021/2022 Ganjil	Sudah Dikoreksi
4	2021-11-30	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Konsultasi BAB 3	2021/2022 Ganjil	Sudah Dikoreksi
5	2021-12-09	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Konsultasi BAB 2 dan 3	2021/2022 Ganjil	Sudah Dikoreksi
6	2021-12-10	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Konsultasi BAB 3 dan ACC Proposal Skripsi	2021/2022 Ganjil	Sudah Dikoreksi
7	2022-05-12	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Konsultasi BAB 4 Terkait Perhitungan Statistik	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi
8	2022-05-20	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Konsultasi BAB 4	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi
9	2022-05-25	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	Konsultasi BAB 4	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi
10	2022-05-27	MUJAHIDIN AHMAD, M.Sc	Konsultasi BAB 1, 2, dan 4 Terkait Integrasi Sains dan Islam	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi
11	2022-05-30	MUJAHIDIN AHMAD, M.Sc	Konsultasi BAB 1, 2, dan 4 Terkait Integrasi Sains dan Islam	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi
12	2022-06-03	MUJAHIDIN AHMAD, M.Sc	ACC Integrasi Sains dan Islam	2021/2022 Genap	Sudah Dikoreksi
13	2022-06-03	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si	ACC Naskah Skripsi	2022/2023 Genap	Sudah Dikoreksi

Telah disetujui
Untuk mengajukan ujian Skripsi/Tesis/Desertasi

Malang : 18 Juni 2022

Dosen Pembimbing 2

MUJAHIDIN AHMAD, M.Sc

Dosen Pembimbing 1

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

Kajur / Kaprodi,

Dr. Evika Sandi Savitri, M. P

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 : **Khusnul Khotimah**

NIM : **18620021**

Judul : **Potensi Nanopartikel Kombinasi Ekstrak *Allium sativum*, *Curcuma mangga*, dan *Acorus calamus* Terhadap Profil Histologi Ovarium Mencit (*Mus musculus*) Betina Infertil**

No	Tim Checkplagiasi	Skor Plagiasi	TTD
1	Azizatur Rohmah, M.Sc		
2	Berry Fakhry Hanifa, M.Sc		
3	Bayu Agung Prahardika, M.Si	25 %	
4	Dr. Maharani Retna Duhita, M.Sc., PhD. Med. Sc		

Mengetahui,
Ketua Program Studi Biologi

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