

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
ABSTRAK	xviii
ABSTRACT	xix
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Permasalahan	1
B. Perumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	7
D. Keaslian Penelitian	7
E. Manfaat dan Luaran Penelitian	10
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	11
A. <i>Curcuma longa</i> Linnaeus	11
B. Kurkumin	15
C. Ovarium dan Folikulogenesis	19
D. Steroidogenesis di Ovarium	26
E. Protein G	32
F. Estrogen dan Reseptor Estrogen	39
G. LH, FSH, dan Reseptornya	45
H. Prostaglandin	52
I. Babi sebagai <i>Animal Model</i>	56
J. Landasan Teori	58

K. Kerangka Konsep	62
L. Hipotesis Penelitian	63
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	64
A. Jenis Penelitian	64
B. Alat dan Bahan	64
1. Alat Penelitian	64
2. Bahan Penelitian	65
a. Hewan Coba	65
b. Bahan Uji	65
c. Bahan isolasi sel granulosa, pemeriksaan ekspresi ER β , LHR, dan protein G α s	65
C. Jalannya Penelitian	67
1. Tempat Penelitian	67
2. Pembuatan Ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L	67
3. Deteksi Kurkumin dalam Ekstrak dan Uji Kadarnya	68
4. Isolasi Sel Granulosa Babi	69
5. Cara Menghitung Sel Granulosa	71
6. Pembuatan Konsentrasi Bahan Uji	72
7. Kelompok Penelitian	72
8. Pemberian Bahan Uji pada Kultur Sel Granulosa Babi	76
9. Pemeriksaan Kadar Estrogen secara <i>Enzymeimmunoassay</i>	77
10. Pemeriksaan Ekspresi LHR secara <i>Enzymeimmunoassay</i>	78
11. Pemeriksaan Ekspresi Protein ER β secara <i>Enzymeimmunoassay</i>	79
12. Pemeriksaan Protein G α s secara Immunositokimia	80
D. Variabel Penelitian	81
1. Klasifikasi Variabel	81
2. Definisi Operasional Variabel	82
E. Analisis Data	83

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	84
A. Hasil	84
1. Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap sekresi estrogen pada sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α	84
2. Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap ekspresi reseptor estrogen- β (ER β) oleh sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α	92
3. Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap ekspresi reseptor LH (LHR) pada sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α	99
4. Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap ekspresi protein G α s pada sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α	108
B. Pembahasan	118
1. Pembahasan secara Keseluruhan	118
2. Pembahasan Tiap Hasil Uji Farmakologi yang Dilakukan	126
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	145
A. Kesimpulan	145
B. Saran	146
RINGKASAN	148
SUMMARY	162
DAFTAR PUSTAKA	175
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

	Halaman	
Gambar 1	Tanaman dan rimpang <i>Curcuma longa</i> L	10
Gambar 2	Struktur kimia kurkuminoid	14
Gambar 3	Siklus menstruasi dan hormon yang berperan dalam folikulogenesis	20
Gambar 4	Siklus folikuler ovarium	22
Gambar 5	Folikulogenesis	23
Gambar 6	Aktivasi <i>multiple signal cascades</i> melalui GPCR oleh hormon gonadotropin	27
Gambar 7	Kerja LH dan FSH di sel teka dan granulosa	29
Gambar 8	Jalur biosintesis <i>sex steroid hormone</i>	31
Gambar 9	Struktur protein G	33
Gambar 10	Siklus protein G	35
Gambar 11	Skema ER α dan ER β manusia	41
Gambar 12	Struktur kimia PGF2 α	52
Gambar 13	Sintesis prostaglandin	54
Gambar 14	Kerangka Teori	61
Gambar 15	Kerangka Konsep	62
Gambar 16	Pembuatan ekstrak etanolik <i>C. longa</i>	67
Gambar 17	Isolasi sel granulosa babi	69
Gambar 18	Kelompok perlakuan uji ekspresi ER β , LHR, dan protein G	74
Gambar 19	Kadar estrogen kultur sel granulosa babi yang diberi FSH, LH, PGF2 α , kurkumin, ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L, dan tanpa rangsangan apapun (kontrol). Jumlah sel $1,5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam.	86
Gambar 20	Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap sekresi estrogen pada kultur sel granulosa yang tanpa dan dirangsang FSH 50 ng/mL. Jumlah sel $1,5 \times 10^5/well$, diberi	88

	perlakuan selama 24 jam.	
Gambar 21	Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap sekresi estrogen pada kultur sel granulosa yang tanpa dan dirangsang LH 50 ng/mL. Jumlah sel $1,5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam.	90
Gambar 22	Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap sekresi estrogen pada kultur sel granulosa yang tanpa dan dirangsang PGF2 α 0,56 μ M. Jumlah sel $1,5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam.	92
Gambar 23	Kadar ER β kultur sel granulosa babi yang diberi FSH, LH, PGF2 α , kurkumin, ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L, dan tanpa rangsangan apapun (kontrol). Jumlah sel $5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam	94
Gambar 24	Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap ekspresi ER β oleh kultur sel granulosa yang tanpa dan dirangsang FSH 50 ng/mL. Jumlah sel $5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam	95
Gambar 25	Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap ekspresi ER β oleh kultur sel granulosa yang tanpa dan dirangsang LH 50 ng/mL. Jumlah sel $5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam.	97
Gambar 26	Efek kurkumin dan ekstrak etanol <i>C. longa</i> L terhadap ekspresi ER β oleh kultur sel granulosa yang tanpa dan dirangsang PGF2 α 0,56 μ M. Jumlah sel $5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam	99
Gambar 27	Kadar LHR kultur sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, PGF2 α , kurkumin, ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L, dan tanpa rangsangan apapun (kontrol). Jumlah sel $5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam	101
Gambar 28	Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap ekspresi LHR oleh kultur sel granulosa yang tanpa dan dirangsang FSH 50 ng/mL. Jumlah sel $5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama	103

	24 jam	
Gambar 29	Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap ekspresi LHR oleh kultur sel granulosa yang tanpa dan dirangsang LH 50 ng/mL. Jumlah sel $5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam	105
Gambar 30	Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap ekspresi LHR oleh kultur sel granulosa yang tanpa dan dirangsang PGF2 α 0,56 μ M. Jumlah sel $5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam	108
Gambar 31	Ekspresi protein G oleh sel granulosa babi.	110
Gambar 32	Persentase ekspresi protein Gas oleh kultur sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, PGF2 α , kurkumin, ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L, dan tanpa rangsangan apapun (kontrol). Jumlah sel $1,5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam	112
Gambar 33	Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap persentase ekspresi protein Gas oleh kultur sel granulosa babi yang tanpa dirangsang dan dirangsang FSH. Jumlah sel $1,5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam	113
Gambar 34	Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap persentase ekspresi protein Gas oleh kultur sel granulosa babi yang tanpa dirangsang dan dirangsang LH. Jumlah sel $1,5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam	115
Gambar 35	Efek kurkumin dan ekstrak etanolik <i>C. longa</i> L terhadap persentase ekspresi protein Gas oleh kultur sel granulosa babi yang tanpa dirangsang dan dirangsang PGF2 α . Jumlah sel $1,5 \times 10^5/well$, diberi perlakuan selama 24 jam	117

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Surat kelayakan etik
- Lampiran 2 Foto ovarium dan sel granulosa babi
- Lampiran 3 Hasil determinasi tanaman *C. longa* L
- Lampiran 4 Gambaran persentase ekstrak etanolik *C. longa* L yang didapatkan dari rhizoma *C. longa* L
- Lampiran 5 Hasil pengujian kadar kurkumin
- Lampiran 6 Deteksi adanya kurkumin dalam ekstrak etanolik *C. longa* L menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)
- Lampiran 7 Kadar kurkumin dari ekstrak etanolik *C. longa* L berdasar pemeriksaan KLT densitometri
- Lampiran 8 Penghitungan konsentrasi kurkumin dan ekstrak etanolik *C. longa* L untuk uji farmakologi
- Lampiran 9 Kurva standar kadar estrogen dibuat dengan program 4-parameter logistic
- Lampiran 10 Absorbansi dan kadar estrogen sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α dan diberi kurkumin atau ekstrak etanolik *C. longa* L
- Lampiran 11 Uji *One-way Anova*: sekresi estrogen oleh sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α dan diberi kurkumin atau ekstrak etanolik *C. longa* L
- Lampiran 12 Gambar kadar estrogen kultur sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α dengan pemberian kurkumin dan ekstrak etanolik *C. longa* L
- Lampiran 13 Kurva standar kadar ER β dibuat dengan program 4-parameter logistic
- Lampiran 14 Absorbansi dan kadar ER β sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α dan diberi kurkumin atau ekstrak etanolik *C. longa* L
- Lampiran 15 Anova efek kurkumin dan ekstrak etanolik *C. longa* L terhadap ekspresi ER β sel granulosa yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α
- Lampiran 16 Gambar ekspresi ER β kultur sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α dengan pemberian

- ekstrak etanolik *C. longa* L dan kurkumin
- Lampiran 17 Kurva standar kadar LHR dibuat dengan program 4-parameter logistic
- Lampiran 18 Absorbansi dan kadar LHR sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α dan diberi kurkumin atau ekstrak etanolik *C. longa* L
- Lampiran 19 Uji *One-way Anova* efek kurkumin dan ekstrak etanolik *C. longa* L terhadap ekspresi LHR sel granulosa yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α
- Lampiran 20 Gambar ekspresi LHR kultur sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α dengan pemberian ekstrak etanolik *C. longa* L dan kurkumin
- Lampiran 21 Efek kurkumin dan ekstrak etanolik *C. longa* L terhadap persentase ekspresi protein G α s sel granulosa yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α
- Lampiran 22 Uji *One-way Anova* efek kurkumin dan ekstrak etanolik *C. longa* L terhadap ekspresi protein G α s sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α
- Lampiran 23 Gambar ekspresi protein G α s kultur sel granulosa babi yang dirangsang FSH, LH, dan PGF2 α dengan pemberian ekstrak etanolik *C. longa* L dan kurkumin

DAFTAR SINGKATAN

AP-1	: Activator Protein 1
cAMP	: Cyclic Adenosine Mono Phosphat
ATP	: Adenosine Tri Phosphat
CCAAT/EBP	: cytidine -cytidine- adenosine -adenosine- thymidine /enhance binding protein
C/EBP	: CCAAT/enhance binding protein
COX-2	: Cyclooxygenase-2
CYP17	: Cytochrome P450 17 α -hydroxylase
CYP19	: Cytochrome P450 aromatase
DAG	: diacylglycerol
DHEA	: dehydroepiandrosterone
DHT	: dihydrotestosteron
DNMT1	: DNA metiltransferase 1
EGF	: Epidermal Growth Factor
ER	: Estrogen Receptor
ERE	: Estrogen Response Element
ERK	: Extracellular Regulated-Kinase
FCS	: Fetal Calf Serum
FSH	: Follicle Stimulating Hormon
FSHR	: Follicle Stimulating Hormon Receptor
GDP	: Guanosin diphosphat
gpER	: G protein-coupled estrogen receptor
GPCR	: G-protein coupled receptor
GTP	: Guanosin triphosphat
GnRH	: Gonadotropine Releasing Hormone
HDAC	: histon deacetylase
IGF-I	: insulin-like growth factor-I

IP3	: inositol-1,4,5-triphosphat
LDL	: Low-Density Lipoprotein
LH	: Luteinizing Hormon
LHR	: Luteinizing Hormon Receptor
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
mRNA	: Messenger ribonucleic acid
mER	: Membrane estrogen receptor
Mvk	: Mevalonat Kinase
nER	: Nuclear Estrogen Receptor
p38	: Mitogen Activated Protein Kinase 38
P450scc	: Enzim Cytochrome Side-Chain Cleavage
PGF2 α	: Prostaglandin F2 α
PI3-K	: Phosfatidil Inositol-3 Kinase
PIP2	: Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate
PKA	: Protein Kinase A
PKB/Akt	: Protein kinase B
PKC	: Protein Kinase C
PLC	: Phospholipase C
PR	: Progesterone Receptor
PTGR	: Prtostaglandin E Receptor
RGS	: Regulator of G protein signaling
SF-1	: Steroidogenic Factor 1
SP-1	: Specifity Protein 1
Sgk	: Serum and glucocorticoid-induced kinase
StAR	: Steroidogenic Acute Regulatory
TGF β	: Transforming Growth Factor β
5-aza-dC	: 5-aza-2'-cytidine
17 β -HSD	: 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase