

**USULAN
PENELITIAN DASAR**



Analisis In Silico Potensi Fertilitas Dari Senyawa Bioaktif Nigella Sativa

TIM PENGUSUL

Amirul Amalia, SSiT., M.Kes	NIDN 0723018301
Prof Dr dr. Hendy Hendarto Sp.O.G	NIDN 8829700016
Dr Arifa Mustika M.Si	NIDN 0015097006

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH LAMONGAN

FAKULTAS ILMU KSEHATAN

PROGRAM STUDI KEBIDANAN

2023

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : Analisis In Siilico Potensi Fertilitas Dari
Senyawa Bioaktif Nigella Sativa

Bidang Penelitian : Kebidanan

Ketua Peneliti

a. Nama Lengkap : Amirul Amalia., SSiT., M.Kes
b. NIP/NIDN : 0723018301
c. Jabatan/Golongan : Lektor
d. Fakultas/Program Studi : D3 Kebidanan
e. No HP : 081390793698
f. Alamat Email : amirul2383@gmail.com

Anggota Tim (1)

a. Nama : Hendy Hendarto
b. NIDN : 8829700016
c. Fakultas/Program Studi : Ilmu Kedokteran/ S3 Kedokteran

Anggota Tim (2)

a. Nama : Arifa Mustika
b. NIDN : 0015097006
c. Fakultas/Program Studi : Ilmu Kedokteran/ S3 Kedokteran

Mahasiswa (1)

a. Nama : Niken Dwi Febrianti
b. NIM : 2202021851
c. Fakultas/Program Studi : Ilmu Kesehatan / D3 Kebidanan

Mahasiswa (2)

a. Nama : Annisa Ilmi Nur Vadilah
b. NIM : 2202080025
c. Fakultas/Program Studi : Ilmu Kesehatan / S1 Kebidanan

Biaya Penelitian : Rp. 17.000.000.-

Lamongan, 4 Maret 2023

Mengetahui:

Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan



Dr. Virgianti Nur Fadhilah, S.Kep.,Ns.M.Kep
NPP 19830912 200601018

Ketua Tim

Amirul Amalia., SSiT., M.Kes
NIDN. 0723018301

Menyetujui,
Kepala LPPM



Abdu Fikri Han, S.Kep.,Ns.M.Kes
NIDN. 0723018801

IDENTITAS DAN URAIAN UMUM

1. **Judul Penelitian** : Analisis in Silico Potensi Fertilitas dari Senyawa Bioaktif *Nigella Sativa*

2. **Tim Peneliti**

No	Nama	Jabatan	Bidang Keahlian	Instansi Asal	Alokasi Waktu (jam/minggu)
1	Amirul Amalia, SSiT., M.Kes	Ketua	Kebidanan	Universitas Muhammadiyah Lamongan	8 Jam / minggu
2	Prof. Dr. dr. Hendy Hendarto., Sp.O.G.	Anggota 1	Obstetri Gynecology, Fertility	Universitas Airlangga	6 jam / minggu
3	Dr Arifa Mustika M.Si	Anggota 2	Farmakologi	Universitas Airlangga	6 jam / minggu

3. **Objek (khalayak sasaran) Penelitian:** semua ligan didasarkan pada senyawa *Nigella sativa* yang didapatkan pada penelitian sebelumnya

4. **Masa Pelaksanaan**

Mulai :bulan: April tahun: 2022

Berakhir :bulan: November tahun: 2023

5. **Usulan Biaya UM Lamongan** : Rp 17.000.000,-

6. **Lokasi Penelitian** :

Universitas Muhammadiyah Lamongan

7. **Mitra yang terlibat (uraikan apa kontribusinya) Jika Ada** : -

8. **Permasalahan yang ditemukan dan solusi yang ditawarkan:**

Permasalahan 1:

Di Indonesia, 10-15% jumlah penduduk mengalami infertilitas. Prevalensi wanita usia subur yang mengalami infertilitas diperkirakan mencapai 6,08% dan tertinggi terdapat pada usia 20-24 tahun sebanyak 21,3% dengan salah satu penyebab infertilitas adalah gangguan folikulogenesis.

Solusi yang ditawarkan :

Pencegaran infertilitas akibat gangguan folikulogenesis dengan pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) yang diukur dari

prediksi potensi fertilitas dari senyawa bioaktif *Nigella sativa* dengan meningkatkan aktivitas GDF-9 dan ESR 1.

9. Kontribusi mendasar pada khalayak sasaran

Pencegaran infertilitas akibat gangguan folikulogenesis dengan pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) yang diukur dari prediksi potensi fertilitas dari senyawa bioaktif *Nigella sativa* dengan meningkatkan aktivitas GDF-9 dan ESR 1.

Menghasilkan alternatif pengobatan pencegahan dari bahan lokal

10. Rencana luaran berupa jasa, system, produk/barang, paten, atau luaranlainnya yang ditargetkan

Publikasi ilmiah internasional terakreditasi

11. Nama Jurnal yang dituju

Nama Jurnal : JPPRes

Link jurnal : <https://jppres.com/jppres/>

Akreditasi : SCOPUS

DAFTAR ISI

Halaman Sampul	ii
Halaman Pengesahan	iii
Identitas dan Uraian Umum	iv
Daftar Isi	v
Ringkasan	vi
Bab 1 Pendahuluan	1
Bab 2 Renstra dan Peta Jalan Penelitian	3
Bab 3 Tinjauan Pustaka	4
Bab 4 Metode Penelitian	5
Bab 5 Biaya dan Jadwal Penelitian	7
Daftar Pustaka	10
Lampiran 1 Justifikasi Anggaran Penelitian	12
Lampiran 2 Dukungan Sarana dan Prasarana	16
Lampiran 3 Susunan Organisasi dan Pembagian Tugas Tim	20
Lampiran 4 Biodata Ketua dan Anggota	21
Lampiran 5 Surat Pernyataan Ketua Peneliti	27
Lampiran 6 Instrumen Penelitian	28

RINGKASAN

Latar belakang : Kesuburan merupakan kemampuan untuk menjadi hamil. Hingga saat ini masih banyak ditemukan kejadian ketidaksuburan. Hal ini disebabkan gangguan folikulogenesis. Rendahnya GDF9 dan ESR1 dapat digunakan sebagai biomarker pada gangguan folikulogenesis. *Nigella sativa* merupakan tanaman yang memiliki khasiat obat sebagai penawar racun, melindungi toksisitas pada paru-paru, jantung, hati, saluran pencernaan dan sistem reproduksi.

Tujuan dan ruang lingkup : Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi potensi senyawa bioaktif *Nigella sativa* sebagai aktivator protein GDF9 dan ESR1 pada kesuburan dalam pendekatan studi insilico. Penelitian ini termasuk dalam bidang fokus kesehatan dengan tema studi bioinformatika, yang melibatkan identifikasi dan karakterisasi protein target dengan memperoleh struktur 3D dari database seperti Protein Data Bank (PDB) atau melalui pemodelan homologi. Penelitian ini untuk menentukan apakah senyawa dari *Nigella sativa* memiliki efektivitas sebagai aktivator potensial dibandingkan dengan agonis atau inhibitor yang sudah diketahui. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru dalam pengembangan terapi berbasis fitokimia untuk meningkatkan kesuburan, serta menjadi dasar bagi studi lanjutan melalui pengujian in vitro dan in vivo.

Metode : Semua ligan dari ekstrak *Nigella sativa* dari penelitian sebelumnya, dan preparat protein masing-masing diambil dari database bank data Pubchem. Konversi file *sdf* menjadi *pdb* pada ligan dilakukan melalui software OpenBabel v2.3.1. Sifat *drug-like molecule* pada senyawa kimia dari *Nigella sativa* diidentifikasi melalui uji druglikeness pada server SwissADME dan menggunakan software PyRx v9.9.0, software LigPlot+ v.2.2, serta software PyMol v2.5 untuk menganalisis dan memvisualisasikan potensi senyawa *Nigella sativa* terhadap protein GDF9 dan ESR1.

Target publikasi : publikasi Jurnal JPPRes (SCOPUS). Link jurnal :

<https://jppres.com/jppres/>

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fertilitas adalah kapasitas untuk membentuk kehamilan (Zegers-Hochschild et al., 2017). Setiap pasangan pasti mempunyai keinginan untuk hamil dan memiliki keturunan. Namun pada kenyataannya masih banyak ditemukan pasangan yang tidak dapat hamil setelah menikah. Kegagalan untuk mencapai kehamilan setelah 12 bulan atau lebih hubungan seksual tanpa alat kontrasepsi secara teratur disebut infertilitas (Datta et al., 2016). Infertil pada pasangan usia subur di seluruh dunia diperkirakan sekitar 50-80 juta. Di Indonesia, 10 -15% jumlah penduduk mengalami infertilitas. Prevalensi wanita usia subur yang mengalami infertilitas diperkirakan mencapai 6.08% dan tertinggi terdapat pada usia 20-24 tahun sebanyak 21,3% (Halimah & Winarni, 2018). Infertilitas merupakan masalah kesehatan masyarakat karena mempengaruhi jutaan wanita di seluruh dunia. Salah satu penyebab infertilitas adalah gangguan folikulogenesis. (Patel et al., 2015).

Ovarium berisi folikel primordial yang sangat banyak. Beberapa dari folikel ini memasuki fase pertumbuhan dan berkembang melalui tahap folikel primer dan sekunder. Sel granulosa folikel berkembang biak untuk mengembangkan struktur berlapis-lapis selama perkembangan folikel. Kemudian, terbentuk rongga berisi cairan di dalam folikel pada saat tahap folikel antral. Rongga berisi cairan ini disebut antrum. Pada folikel antral, sel granulosa berpisah membentuk sel kumulus granulosa yang membungkus oosit, dan sel granulosa mural yang membentuk lapisan dalam dinding folikel (Wigglesworth et al., 2015). Komunikasi dua arah antara oosit dan sel granulosa diperlukan untuk fungsi ovarium dan kesuburan (Alam et al., 2018). Sel granulosa memasok nutrisi, metabolit, dan sinyal molekuler ke oosit, sementara oosit meningkatkan proliferasi, diferensiasi, dan fungsi sel granulosa. Oosit memainkan peran penting dalam regulasi perkembangan folikel (Matzuk et al., 2002). Oosit diperlukan untuk pembentukan folikel primordial awal dan mengatur karakteristik dan fungsi spesifik antara sel kumulus granulosa dan sel granulosa mural. Selama pematangan, oosit mengeluarkan faktor yang menginduksi ekspansi kumulus

yaitu GDF-9 (Soyal et al., 2000).

GDF-9 adalah faktor penting yang diturunkan dari oosit yang mengatur fungsi ovarium (Emori & Sugiura, 2014). GDF-9 memiliki efek bervariasi pada sel teka dan sel granulosa. GDF-9 diketahui menstimulasi diferensiasi sel granulosa, termasuk menginduksi reseptor LH dan steroidogenesis (Durán-Pastén & Fiordeliso, 2013a)(Durán-Pastén & Fiordeliso, 2013b). Hasil penelitian Fritz, menyatakan tikus yang mengalami defisiensi GDF-9 ditemukan infertile karena perkembangan folikuler tidak dapat berjalan melebihi tahap folikel primordial (Fritz, 2011). Selain GDF-9, ada protein yang penting dalam proses folikulogenesis yaitu ESR 1. ESR 1 memainkan peran kunci dalam reproduksi dengan berfungsi sebagai mediator hormone estrogen. Hasil penelitian terdahulu mengatakan adanya gangguan ESR 1 dapat menyebabkan infertilitas (Arnal et al., 2017; Karim Rumi et al., 2017)

Nigella sativa diakui sebagai tanaman ajaib, kaum muslim menyebut tanaman ini sebagai *Habbatus Sauda*, *Alhabahat Isawda* dan *Alkamoun Alaswad* (Sahak et al., 2016). *Nigella sativa* juga diketahui memiliki khasiat obat sebagai penawar racun, melindungi terhadap toksisitas pada beberapa organ, termasuk otak, ginjal, paru-paru, hati, jantung, saluran pencernaan dan sistem reproduksi (Hannan, M Abdul; Rahman, M Ataur; Sohag, Abdullah Al Mamun; Uddin, Jamal; Dash, Raju ; Sikder, Mahmudul Hasan; Rahman, Saidur; Munni, Yeasmin Akter; Timalisina & Mohibbullah; Sarker, 2021). Sejauh ini, penelitian tentang *Nigella sativa* sebagai potensi fertilitas yang mengaktifasi GDF-9 dan ESR 1 masih belum ada. Jadi, penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi fertilitas dari senyawa bioaktif *Nigella sativa* dengan meningkatkan aktivitas GDF-9 dan ESR 1.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik struktur dan peran biologis protein GDF9 dan ESR1 dalam regulasi kesuburan?
2. Apa saja senyawa bioaktif yang terkandung dalam *Nigella sativa* yang berpotensi berinteraksi dengan GDF9 dan ESR1?
3. Sejauh mana stabilitas kompleks ligand-protein hasil docking dalam lingkungan biologis berdasarkan simulasi dinamika molekuler?

4. Bagaimana prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas (ADMET) dari senyawa bioaktif *Nigella sativa* yang memiliki potensi sebagai aktivator GDF9 dan ESR1?

1.3 Target Temuan

Penemuan hasil bahwa senyawa bioaktif *Nigella sativa* memiliki potensi sebagai aktivator protein GDF9 dan ESR1 pada kesuburan wanita dalam pencegahan infertilitas.

1.4 Rencana Target Capaian Tahunan Penelitian Dasar

Tabel 1.1 : Rencana Target Capaian Tahunan Penelitian Inovasi Unggulan Perguruan Tinggi

No	Jenis Luaran		Indikator Capaian
			TS ¹⁾
1.	Publikasi Ilmiah ²⁾	Internasional bereputasi	tidak ada
		Nasional terakreditasi	<i>accepted</i>
2.	Pemakalah dalam temu ilmiah ³⁾	Internasional	tidak ada
		Nasional	tidak ada
3.	<i>Invited speaker</i> dalam temu ilmiah ⁴⁾	Internasional	tidak ada
		Nasional	tidak ada
4.	<i>Visiting Lecturer</i> ⁵⁾	Internasional	tidak ada
		Paten	tidak ada
		Paten sederhana	tidak ada
		Hak cipta	tidak ada
5.	Hak Kekayaan Intelektual ⁶⁾	Merek dagang	tidak ada
		Rahasia dagang	tidak ada
		Desain produk industri	tidak ada
		Indikasi geografis	tidak ada
		Perlindungan varietas	tidak ada
		Perlindungan topografi	tidak ada
6.	Teknologi Tepat Guna ⁷⁾		tidak ada
7.	Buku Ajar (ISBN) ⁸⁾		tidak ada

1) TS = Tahun sekarang (tahun pertama penelitian)

2) Isi dengan tidak ada, draf, *submitted*, *reviewed*, *accepted*, atau *published*

3) Isi dengan tidak ada, draf, terdaftar, atau sudah dilaksanakan

4) Isi dengan tidak ada, draf, terdaftar, atau sudah dilaksanakan

5) Isi dengan tidak ada, draf, terdaftar, atau sudah dilaksanakan

6) Isi dengan tidak ada, draf, terdaftar, atau *granted*

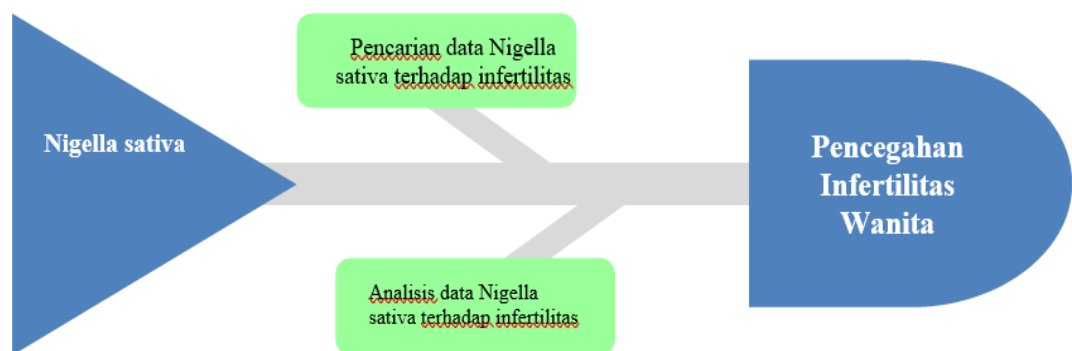
7) Isi dengan tidak ada, draf, produk, atau penerapan

8) Isi dengan tidak ada, draf, proses *editing*, atau sudah terbit

BAB 2. RENSTRA DAN PETA JALAN PENELITIAN

2.1 Peta Jalan Penelitian

Peta jalan penelitian analisis *In Silico* potensi fertilitas dari senyawa bioaktif *Nigella Sativa* digambarkan pada gambar 2.1. Subyek penelitian adalah semua ligan didasarkan pada senyawa *Nigella Sativa* yang didapatkan pada penelitian sebelumnya. Penelitian berdasarkan analisis senyawa pada jintan Hitam (*Nigella Sativa*) diharapkan mampu memprediksi potensi fertilitas dari senyawa bioaktif *Nigella sativa* dengan meningkatkan aktivitas GDF-9 dan ESR 1.



Gambar 2.1 Peta jalan penelitian analisis *In Silico* potensi fertilitas dari senyawa bioaktif *Nigella Sativa*.

2.2 Derajat Kepentingan Penelitian

Urgensi Penelitian

- 2.2.1 Penelitian ini diharapkan mampu menghasilkan alternatif pengobatan pencegahan dari bahan local dari analisis potensi fertilitas dari senyawa bioaktif *Nigella sativa* dengan meningkatkan aktivitas GDF-9 dan ESR 1
- 2.2.2 Mendorong percepatan capaian rencana strategis penelitian UM Lamongan menjadi pusat keunggulan dalam menghasilkan inovasi
- 2.2.3 Menyinergikan penelitian dasar di UM Lamongan berbasis Renstra Penelitian dengan kebijakan dan mewujudkan program pembangunan lokal/nasional/internasional melalui pemanfaatan kepakaran UM Lamongan, sarana dan prasarana penelitian, dan atau sumber daya setempat.
- 2.2.4 Menjawab tantangan kebutuhan iptek-sosbud oleh pengguna sektor riil
- 2.2.5 Membangun jejaring kerja sama antar peneliti dalam bidang keilmuan dan minat yang sama, sehingga mampu menumbuhkan kapasitas penelitian institusi dan inovasi teknologi sejalan dengan kemajuan

BAB 3. TINJAUAN PUSTAKA

3.1 Jintan Hitam (*Nigella sativa*)

Senyawa atau produk metabolit sekunder dari biji jintan hitam yang paling dominan adalah minyak atsiri dan asam lemak. Salah satu senyawa yang terdapat pada minyak atsiri adalah monoterpen. Komponen utama yang termasuk golongan monoterpen adalah *α-thujene*, *p-cymene*, *γ-terpinene*, *fenchone*, *dihydrocarvone*, *thymoquinone*, *thymohydroquinone*, *carvacrol* dan komposisi dari senyawa senyawa tersebut akan berbeda-beda tergantung usia biji jintan hitam (Desai et al., 2015).

Biosintesis monoterpen ini akan menghasilkan produk berupa *γ-terpinene* yang nanti akan dibiosintesis menjadi senyawa *thymoquinone*. *Thymoquinone* merupakan produk metabolisme sekunder yang terbentuk dari *geranyl diphosphate* yang dihubungkan ke *γ-terpinene* kemudian diaromatisasi ke dalam *p-cymene* dan diikuti dengan hidroksilasi *carvacrol* untuk menjadi *thymohydroquinone* dan *thymoquinone*, sedangkan hidroksilasi *thymol* sebagai jalur biosintesis alternatif (Botnick et al., 2012).

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa *thymoquinone* dari jintan hitam telah menunjukkan berbagai efek terapeutik. Malondialdehid (MDA) adalah aldehida reaktif dan merupakan salah satu dari banyak spesies elektrofili reaktif yang menyebabkan stres toksik dalam sel dan membentuk protein kovalen. Produksi aldehida ini digunakan sebagai biomarker untuk mengukur tingkat stres oksidatif dalam suatu organisme. Superoksida diproduksi sebagai produk sampingan dari metabolisme oksigen dan menyebabkan berbagai jenis kerusakan sel (Desai et al., 2015). Superoksida Dimutase (SOD) merupakan antioksidan endogen yang bekerja dengan mengatur kadar ROS. SOD berperan penting dalam melindungi sel terhadap stres oksidatif (Sharifi-Rad et al., 2020). Dalam sebuah penelitian tentang efek ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap kadar MDA didapatkan hasil kadar MDA berkurang secara signifikan pada tikus yang diberi ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*). Selain itu, kadar SOD meningkat secara signifikan ketika diberi ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) (Desai et al., 2015).

Pengaruh *thymoquinone* adalah melalui mekanisme antioksidan dan antiapoptosis. *Thymoquinone* meningkatkan level transkrip gen GPx1 untuk menurunkan level ROS. Di sisi lain, *thymoquinone* menurunkan ekspresi gen Bax sebagai aktivator apoptosis dan rasio Bax/Bcl2 sebagai indeks apoptosis dan meningkatkan efek merugikan dari PCO. Peningkatan generasi ROS dapat mempengaruhi aktivitas mitokondria, mengakibatkan penurunan folikulogenesis. Antioksidan adalah salah satu cara terbaik untuk meningkatkan folikulogenesis ovarium. *Thymoquinone* dapat memulihkan folikulogenesis dan hormon seksual dengan merangsang sistem antioksidan dan menghambat jalur apoptosis, sebagaimana dibuktikan dengan berkurangnya jumlah folikel atretik dan sejumlah besar folikel unilaminar, multilaminar, antral dan graffian (Alaee et al., 2023).

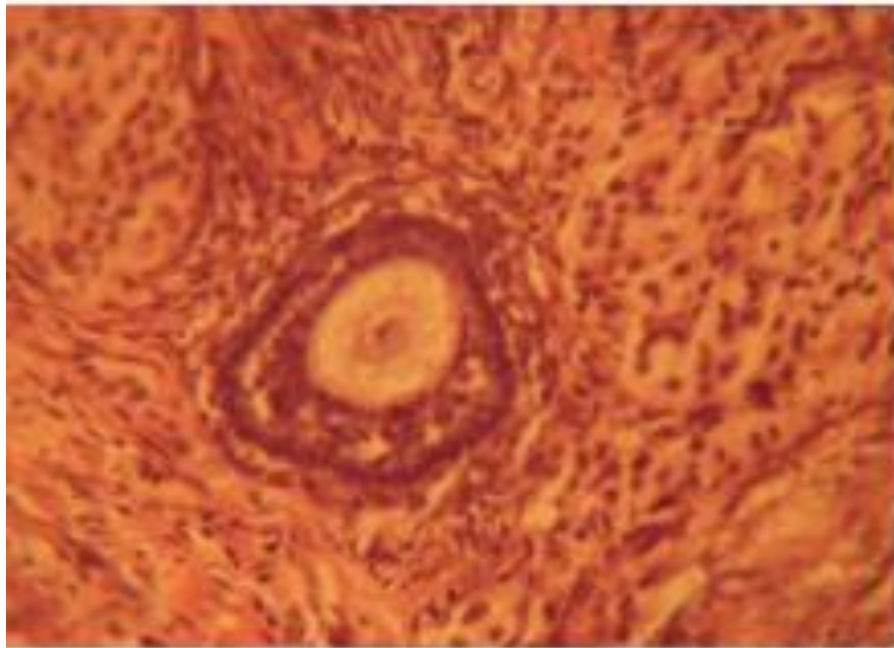
Nigella sativa memiliki efek perlindungan pada cadangan ovarium tikus yang diobati dengan cisplatin. Kandungan antioksidan pada jintan hitam (*Nigella sativa*) mencegah hilangnya folikel juga meningkatkan kesuburan. Menjaga radikal bebas tetap rendah di ovarium penting untuk meningkatkan kelangsungan cadangan ovarium. Pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) yang kaya *thymoquinone* memiliki efek antiproliferasi dan proapoptosis pada sel karsinoma, tetapi bersifat protektif terhadap sel sehat pada ovarium dan organ lainnya (Sukatendel et al., 2021).

3.2 Konsep Dasar Folikulogenesis

Fungsi reproduksi wanita memiliki siklus aktivitas yang ditandai dengan pertumbuhan dan perkembangan dari folikel yang dikendalikan oleh hipotalamus. Proses pertumbuhan dan perkembangan folikel dinamakan folikulogenesis, merupakan proses yang sangat panjang dan membutuhkan waktu kira-kira 1 tahun untuk folikel primordial tumbuh dan berkembang mencapai stadium ovulasi. Folikulogenesis terjadi di dalam kortek ovarium dengan dua fase yaitu fase preantral dan fase antral. Fase preantral ditandai dengan pertumbuhan dan diferensiasi dari oosit. Fase antral ditandai dengan peningkatan pesat ukuran folikel, dari 400 μm menjadi kira-kira 25 mm (52).

Pada wanita sel germinativum primordial berdiferensiasi menjadi oogonia, mengalami sejumlah pembelahan mitotik dan pada akhir bulan ketiga sel ini

tersusun dalam kelompok yang dikelilingi oleh lapisan sel epitel gepeng. Selama beberapa bulan kemudian jumlah oogonia meningkat pesat, dan pada akhir bulan kelima perkembangan pra natal, jumlah total sel germinativum di ovarium mencapai maksimal yang diperkirakan berjumlah 7 juta. Jumlah total oosit primer saat lahir diperkirakan bervariasi dari 600000 sampai 800000. Selama masa anak-anak sebagian besar oosit menjadi atretik, hanya sekitar 400000 yang ada pada permulaan pubertas dan kurang dari 500 yang akan diovulasikan (53).

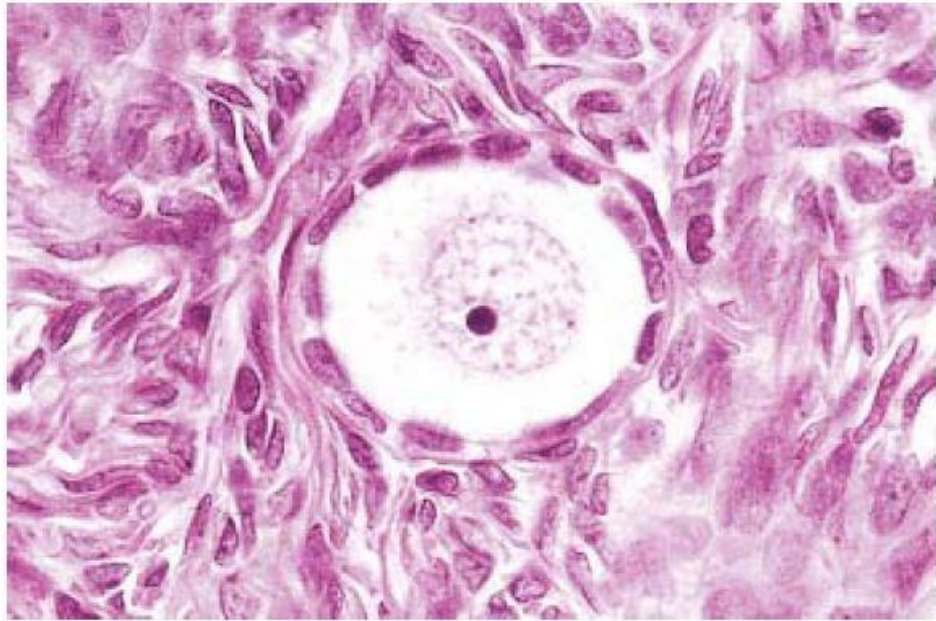


Gambar 3.1 Histologi ovarium tikus dengan pewarnaan HE (54).

Keterangan: Penampang melintang histologis ovarium tikus betina, pembesaran 400x

3.1.1 Folikel primordial

Folikel primordial merupakan unit dasar terpenting reproduksi dari ovarium karena dari folikel ini akan berkembang menjadi folikel dominan dan akan memasuki siklus menstruasi. Secara histologis, folikel primordial terdiri dari satu oosit primer berukuran kecil (diameter $\sim 25\mu\text{m}$) yang dikelilingi oleh satu lapisan sel epitel gepeng.



Gambar 3.2 Folikel primordial ovarium (55).

Keterangan : Folikel primordial dalam kortikal stroma. Satu lapisan sel epitel folikular pipih mengelilingi oosit dengan inti yang besar dan nukleolus menonjol. *Ooplasm* tersebut tidak berwarna. Pewarnaan: hematoxylin-eosin, perbesaran: $\times 500$

Semua oosit yang berpartisipasi dalam siklus reproduksi wanita selama hidupnya telah ada dalam ovarium sejak lahir. Folikel primordial dibentuk pada saat masa fetus diantara umur gestasi bulan ke-6 dan ke-9. Jumlah paling banyak pada saat sebelum lahir dan jumlah folikel primordial dalam ovarium wanita berhubungan dengan masa reproduksi wanita atau *ovary reserve* (OR). Penurunan kesuburan berlangsung bersamaan dengan semakin menurunnya jumlah folikel primordial di ovarium. Dalam proses perkembangannya dari folikel primordial sampai terjadi ovulasi folikel tersebut melalui proses pematangan melalui tiga stadium: stadium primer, stadium sekunder atau preantral dan stadium preovulasi atau antral atau folikel graff.

3.1.2 Folikel primer

Folikel primer ditandai dengan adanya sel folikuler yang membentuk lapisan sel granulosa disekitar oosit dan adanya zona pelusida yang jelas. Proses perkembangan utama yang terjadi pada folikel primer termasuk ekspresi reseptor FSH dan pertumbuhan serta diferensiasi oosit.

Oosit primer ini rentan terhadap kerusakan sewaktu menjadi tua sehingga resiko memiliki anak dengan kelainan kromosom meningkat seiring usia ibu.



Gambar 3.3 Folikel primer ovarium (55).

Keterangan : Sel-sel epitel folikel berlapis tunggal yang kuboid atau kolumnar. Sebuah membran basement (zona pelusida) berada antara membran plasma oosit dan epitel folikular. Sebuah membran basal dan selubung jaringan ikat (teka folliculi) menyelimuti folikel primer.

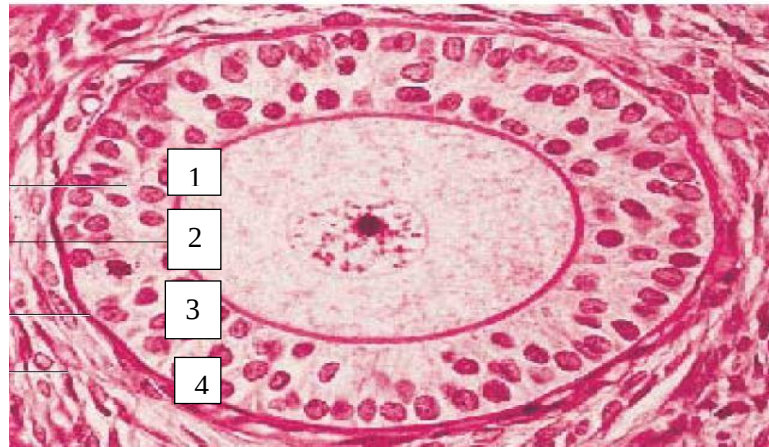
Pewarnaan: hematoxylin-eosin, perbesaran: $\times 500$

Perkembangan folikel primer juga diikuti dengan perubahan diameter oosit yang meningkat dari $\sim 25\mu\text{m}$ menjadi $\sim 120\mu\text{m}$. Faktor-faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh oosit memiliki peranan yang penting dalam mengatur folikulogenesis preantral termasuk dalam merangsang proliferasi sel granulosa dan perkembangan sel theca.

3.1.3 Folikel sekunder

Struktur folikel mulai mengalami perubahan dengan berlanjutnya folikulogenesis preantral. Perubahan yang utama selama perkembangan folikel sekunder yaitu peningkatan jumlah sel granulosa dan penambahan sel theca. Dengan berlanjutnya perkembangan folikel sekunder, akan terbentuk dua lapisan sel theca yaitu lapisan dalam teka interna yang

berdifferensiasi di dalam sel teka interstitial dan lapisan luar teka eksterna yang berdifferensiasi menjadi sel otot polos. Perkembangan teka juga diikuti dengan neoformasi dari sejumlah pembuluh-pembuluh darah kecil melalui proses angiogenesis. Darah akan bersirkulasi mengelilingi folikel, membawa nutrisi dan gonadotropin ke dalam, serta sisa dan hasil sekresi dari folikel yang sedang berkembang.



Gambar 3.4 Folikel sekunder atau folikel preantral dari ovarium wanita usia 30 tahun (55).

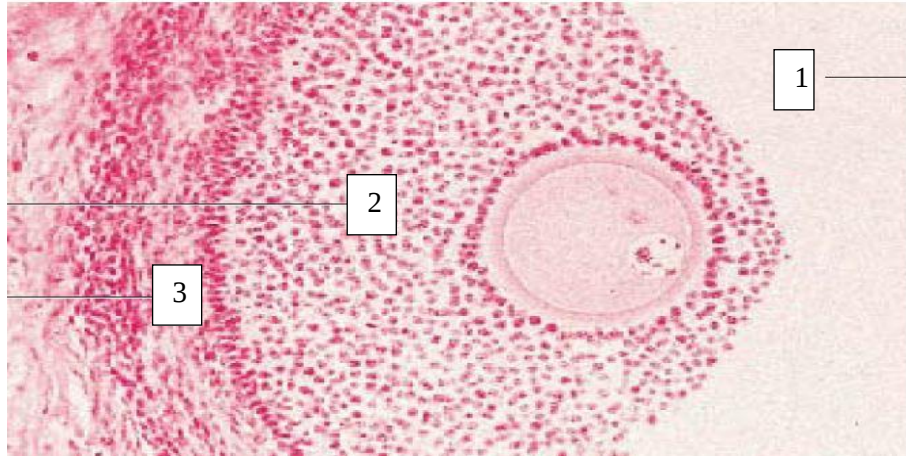
Keterangan : 1: folikuler epitel ; 2: Zona pelusida ; 3 membran basal ; 4 teka folliculi, Pewarnaan: hematoxylin-eosin, perbesaran: $\times 300$

Perkembangan folikel sekunder dimulai dengan bertambahnya sel granulosa lapisan kedua. Tahapan ini disebut sebagai transisi folikel primer menjadi sekunder. Hal ini diikuti dengan perubahan sel granulosa dari epitel selapis kuboid menjadi epitel berlapis kolumnar. Folikel epitel berlapis-lapis (granulosa epitel, stratum granulosum). Tebal folikel sekunder bisa menjadi mencapai $400\mu\text{m}$. Zona pelusida berada antara membran plasma oosit dan epitel granulosa seperti juga membran basal terletak antara epitel granulosa dan teka folliculi (selubung jaringan ikat stroma kortikal). Sitoplasma ovarium yang jarang granula. Inti besar berisi nucleolus menonjol.

3.1.4 Folikel graff

Folikel graaf dapat juga disebut sebagai folikel antral atau folikel tersier. Perkembangan folikel graaf ditandai dengan munculnya suatu

ruang (kavitas) atau antrum yang mengandung cairan yang disebut cairan folikuler atau *liquor folliculi*. Cairan folikuler adalah eksudat dari plasma yang merupakan hasil sekresi dari oosit dan sel granulosa. Residu sel granulosa dan oosit serta molekul-molekul regulator harus melewati cairan folikel tersebut untuk keluar dari dan melalui membran folikel (52,53).



Gambar 3.5 Folikel graff ovarium (55).

Keterangan : 1: antrum folliculi ; 2: Cumulus oophorus dengan oosit ; 3 teka folliculi. Pewarnaan: hematoxylin-eosin, perbesaran: $\times 220$

Folikel ovarium dengan antrum yang berkembang, berlapis-lapis sel epitel granulosa, cumulus oophorus yang menjorok ke rongga folikel. Cumulus oophorus mengandung oosit. Oosit terbungkus oleh kuat zona pelusida. Seluruh folikel diselimuti oleh sel stroma, yang membentuk teka folliculi (52,53).

BAB 4. METODE PENELITIAN

4.1 Ligand preparation

Ligan yang digunakan dalam penelitian ini didasarkan pada senyawa *Nigella sativa* yang didapatkan pada penelitian sebelumnya, yaitu 5-Hydroxymethylfurfural, Thymoquinone, Thymol, 2-Isopropylidene-5-methylhex-4-enal, Phenol, 3-(1,1-dimethylethyl)-4-methoxy-, p-tert-Butyl catechol, Tetradecanoic acid, Tetradecanoic acid, ethyl ester, Hexadecanoic acid, methyl ester, Hexadecanoic acid, ethyl ester, 9,12-Octadecadienoic acid, methyl Ester, Oleic Acid, 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-, Eicosanoic acid, cis-13,16-Docosadienoic acid, cis-11,14-Eicosadienoic acid, methyl ester, Methyl 19-hexacosenoate, Cholestan-3-ol, 2-methylene-, (3 β ,5 α)-, 9,12,15-Octadecatrienoic acid, 2-(acetyloxy)-1-[(acetyloxy)methyl]ethyl ester, (Z,Z,Z)-, & Palmitic acid β -monoglyceride (Nivetha & Prasanna, 2016). Sedangkan untuk kontrol menggunakan terapi fertilitas clomiphene yang diketahui dapat meningkatkan kesuburan melalui peningkatan kadar gonadotropin endogen dan merangsang ovarium meningkatkan jumlah folikel (Haas & Casper, 2017). Informasi CID dan struktur 3D senyawa target dan kontrol dengan file *structure data format* (sdf) diperoleh dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Software OpeBabel 2.3.1. digunakan untuk minimasi energi dan konversi file sdf menjadi *protein databank format* (pdb) (Kim et al., 2021).

4.2 Protein preparation

Growth differentiation factor-9 (GDF9) dan *Estrogen receptor 1* (ESR1) berperan sebagai target dari senyawa *Nigella sativa*. Struktur 3D dengan file *pdb* untuk kedua target diperoleh dari database Uniprot (<https://www.uniprot.org/>). Molekul air dan ligan kontaminan pada target dihilangkan melalui software PyMol v2.5 untuk optimalisasi dan preparasi *molecular docking* (Rigsby & Parker, 2016).

4.3 Druglikeness Identification

Sifat *drug-like molecule* pada senyawa kimia dari *Nigella sativa* diidentifikasi melalui uji druglikeness pada server SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Parameter seperti Lipinski, Ghose, Veber, Eggan, Muegge dan skor

Bioavailability digunakan untuk penentuan drug-like molecule pada senyawa kandidat. Uji druglikeness bertujuan untuk identifikasi kemiripan sifat senyawa query dengan molekul obat (Daina et al., 2017).

4.4 Molecular Docking

Simulasi interaksi ligan dari *Nigella sativa* dengan GDF9 dan ESR1 dalam penelitian ini dilakukan melalui simulasi molecular docking pada software PyRx v9.9.0. Simulasi docking bertujuan untuk identifikasi kemampuan aktivitas pengikatan ligan dan pola interaksi pada target. Aktivitas pengikatan mengacu pada nilai binding affinity pada kompleks ligan-target. Binding affinity adalah energi negatif yang terbentuk ketika ligan dan target berinteraksi membentuk kompleks molekul stabil (Tripathi et al., 2021; Wijaya et al., 2021).

4.5 Chemical Interaction

Identifikasi interaksi kimia dari kompleks ligan-protein dalam penelitian ini dilakukan melalui software LigPlot+ v.2.2. Interaksi ikatan kimia yang ditampilkan dalam software tersebut adalah hidrogen dan hidrofobik. Jenis interaksi pada kompleks ligan-protein diperankan oleh ikatan lemah untuk memicu respon biologis spesifik seperti tingkat aktivasi dan stabilitas kompleks molekul (Dibha et al., 2022).

4.6 Structural Visualization

Kompleks ligand-target ditampilkan dengan struktur 3D melalui software PyMol v2.5 dengan metode seleksi warna dan struktur. Warna ditampilkan berdasarkan ligan atomic compositions dan single protein structure. Tipe struktur yang terdiri atas cartoons, sticks, dan transparent surfaces dengan publication standard digunakan dalam penelitian ini (Rigsby & Parker, 2016).

BAB 5. BIAYA DAN JADWAL PENELITIAN

5.1 Anggaran Biaya

Rencana anggaran belanja (RAB) dijustifikasi sesuai skema penelitian dasar yang diuraikan sesuai tabel 5.1.

Tabel 5.1 Rencana anggaran belanja (RAB)

No	Rincian Penggunaan	Total (Rp)
1.	Pengumpulan Data	Rp. 2.500.000,00
2.	Analisa Data	Rp. 2.500.000,00
3.	Pelaporan, Luaran Wajib & Tambahan	Rp. 12.000.000,00
Total Pengeluaran		Rp. 17.000.000,00

Rincian RAB lebih lanjut diuraikan secara lebih terperinci pada lampiran proposal hibah penelitian yang diajukan ini.

5.2 Jadwal Penelitian

Tabel 5.2 Jadwal penelitian

No	Uraian Kegiatan	Bulan									
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	Pengumpulan Data										
2	Analisa Data										
3	Pengolahan dan analisa data										
4	Monitoring dan evaluasi laporan kemajuan										
5	Publikasi Luaran										
6	Laporan akhir										
7	Evaluasi										

DAFTAR PUSTAKA

- Aini, N. S., Kharisma, V. D., Widyananda, M. H., Murtadlo, A. A. A., Probojati, R. T., Turista, D. D. R., Tamam, M. B., Jakhmola, V., Novaliendry, D., Mandeli, R. S., Oktavia, B., Albari, M. T., Al Aziz, S., Ghifari, M. R., Suryani, O., Azhari, P., Ghifari, M. A., Purnamasari, D., Samala, A. D., ... Zainul, R. (2022). Bioactive Compounds from Purslane (*Portulaca oleracea* L.) and Star Anise (*Illicium verum* Hook) as SARS-CoV-2 Antiviral Agent via Dual Inhibitor Mechanism: In Silico Approach. *Pharmacognosy Journal*, 14(4), 352–357. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.106>
- Alam, M. H., Lee, J., & Miyano, T. (2018). GDF9 and BMP15 induce development of antrum-like structures by bovine granulosa cells without oocytes. *Journal of Reproduction and Development*, 64(5), 423–431. <https://doi.org/10.1262/jrd.2018-078>
- Arnal, J. F., Lenfant, F., Metivier, R., Flouriot, G., Henrion, D., Adlanmerini, M., Fontaine, C., Gourdy, P., Chambon, P., Katzenellenbogen, B., & Katzenellenbogen, J. (2017). Membrane and nuclear estrogen receptor alpha actions: From tissue specificity to medical implications. *Physiological Reviews*, 97(3), 1045–1087. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2016>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(March), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Datta, J., Palmer, M. J., Tanton, C., Gibson, L. J., Jones, K. G., Macdowall, W., Glasier, A., Sonnenberg, P., Field, N., Mercer, C. H., Johnson, A. M., & Wellings, K. (2016). Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Human Reproduction*, 31(9), 2108–2118. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew123>
- Dibha, A. F., Wahyuningsih, S., Ansori, A. N. M., Kharisma, V. D., Widyananda, M. H., Parikesit, A. A., Sibero, M. T., Probojati, R. T., Murtadlo, A. A. A., Trinugroho, J. P., Sucipto, T. H., Turista, D. D. R., Rosadi, I., Ullah, M. E., Jakhmola, V., & Zainul, R. (2022). Utilization of Secondary Metabolites in *Algae Kappaphycus alvarezii* as a Breast Cancer Drug with a Computational Method. *Pharmacognosy Journal*, 14(3), 536–543. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.68>
- Durán-Pastén, M. L., & Fiordeliso, T. (2013a). GnRH-induced Ca²⁺ signaling patterns and gonadotropin secretion in pituitary gonadotrophs. Functional adaptations to both ordinary and extraordinary physiological demands. *Frontiers in Endocrinology*, 4(SEP), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00127>
- Durán-Pastén, M. L., & Fiordeliso, T. (2013b). GnRH-induced Ca²⁺ signaling patterns and gonadotropin secretion in pituitary gonadotrophs. Functional adaptations to both ordinary and extraordinary physiological demands. *Frontiers in Endocrinology*, 4(SEP), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00127>

- Emori, C., & Sugiura, K. (2014). Role of oocyte-derived paracrine factors in follicular development. *Animal Science Journal*, 85(6), 627–633. <https://doi.org/10.1111/asj.12200>
- Fritz, M. A. dan L. S. (2011). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (8 th Editi). Lippincott Williams & Wilkin.
- Haas, J., & Casper, R. F. (2017). In vitro fertilization treatments with the use of clomiphene citrate or letrozole. *Fertility and Sterility*, 108(4), 568–571. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.017>
- Halimah, A. N., & Winarni, S. (2018). Reproduksi Organ Pada Wanita Dengan Masalah Fertilitas di RSI Sultan Agung. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 6(4).
- Hamilton, K. J., Hewitt, S. C., Arao, Y., & Korach, K. S. (2017). Estrogen Hormone Biology. In *Current Topics in Developmental Biology* (1st ed., Vol. 125). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.12.005>
- Hannan, M Abdul; Rahman, M Ataur; Sohag, Abdullah Al Mamun; Uddin, Jamal; Dash, Raju ; Sikder, Mahmudul Hasan; Rahman, Saidur; Munni, Yeasmin Akter; Timalsina, B. ; & Mohibbullah; Sarker, P. P. et all. (2021). Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*, 13(1784), 1–60.
- Karim Rumi, M. A., Singh, P., Roby, K. F., Zhao, X., Iqbal, K., Ratri, A., Lei, T., Cui, W., Borosha, S., Dhakal, P., Kubota, K., Chakraborty, D., Vivian, J. L., Wolfe, M. W., & Soares, M. J. (2017). Defining the role of estrogen receptor b in the regulation of female fertility. *Endocrinology*, 158(7), 2330–2343. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1916>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2021). *PubChem in 2021 : new data content and improved web interfaces*. 49(November 2020), 1388–1395. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>
- Lins, L., & Brasseur, R. (1995). The hydrophobic effect in protein folding. *The FASEB Journal*, 9(7), 535–540. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.7.7737462>
- Martin, Y. C. (2005). A bioavailability score. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(9), 3164–3170. <https://doi.org/10.1021/jm0492002>
- Matzuk, M. M., Burns, K. H., Viveiros, M. M., & Eppig, J. J. (2002). Intercellular communication in the mammalian ovary: Oocytes carry the conversation. *Science*, 296(5576), 2178–2180. <https://doi.org/10.1126/science.1071965>
- Nivetha, K., & Prasanna, G. (2016). *International Journal of Advanced Research in Biological Sciences GC-MS and FT-IR Analysis of Nigella sativa L . Seeds*. 3(6), 45–54.
- Patel, S., Zhou, C., Rattan, S., & Flaws, J. A. (2015). Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on the Ovary1. *Biology of Reproduction*, 93(1). <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.130336>
- Patrick, G. L. (2013). An Introduction to Medical Chemistry. In *Oxford University Press* (Fifth Edit). Oxford University Press.

- Rigsby, R. E., & Parker, A. B. (2016). Using the PyMOL application to reinforce visual understanding of protein structure. *Biochemistry and Molecular Biology Education : A Bimonthly Publication of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 44(5), 433–437. <https://doi.org/10.1002/bmb.20966>
- Sahak, M. K. A., Kabir, N., Abbas, G., Draman, S., Hashim, N. H., & Hasan Adli, D. S. (2016). The role of *Nigella sativa* and its active constituents in learning and memory. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6075679>
- Soyal, S. M., Amleh, A., & Dean, J. (2000). FIGα, a germ cell-specific transcription factor required for ovarian follicle formation. *Development*, 127(21), 4645–4654. <https://doi.org/10.1242/dev.127.21.4645>
- Tripathi, D., Koora, S., Satyanarayana, K., Saleem, B. S., & Jayaraman, S. (2021). Molecular docking analysis of COX-2 with compounds from *Piper longum*. *Bioinformation*, 17(6), 623–627. <https://doi.org/doi:10.6026/97320630017623>
- Wigglesworth, K., Lee, K. B., Emori, C., Sugiura, K., & Eppig, J. J. (2015). Transcriptomic diversification of developing cumulus and mural granulosa cells in mouse ovarian follicles. *Biology of Reproduction*, 92(1), 1–14. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.121756>
- Wijaya, R. M., Hafidzhah, M. A., Wijaya, R. M., Hafidzhah, M. A., & Kharisma, V. D. (2021). COVID-19 In Silico Drug with *Zingiber officinale* Natural Product Compound Library Targeting the Mpro Protein COVID-19 In Silico Drug with *Zingiber officinale* Natural Product Compound Library Targeting the M pro Protein. 25(3). <https://doi.org/10.7454/mss.v25i3.1244>
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmidt, L., Cooke, I. D., Simpson, J. L., & van der Poel, S. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, 108(3), 393–406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>

Lampiran 1. Justifikasi Anggaran Penelitian

1. Pembelian Bahan Habis Pakai				
Material	Justifikasi	Kuantitas	Harga Satuan (Rp)	Harga Per Tahun (Rp)
-	-	-	-	-
Sub total				-
2. Pengumpulan Data				
Material	Justifikasi	Kuantitas	Harga Satuan (Rp)	Harga Per Tahun (Rp)
Pencarian Literasi	paket	5	300,000	1.500.000
Biaya perjalanan	OB (orang/bulan)	5	200000	1.000.000
Subtotal (Rp)				2.500.000
3. Analisa Data				
Material	Justifikasi	Kuantitas	Harga Satuan (Rp)	Harga Per Tahun (Rp)
Analisa Data	buah	5	500.000	2.500.000
Subtotal (Rp)				2.500.000
4. Pelaporan, Luaran Wajib, Luaran Tambahan				
Pelaporan	Unit	1	500.000	500.000
Luaran Wajib	Unit	1	1000000	11.500.000
TOTAL ANGGARAN YANG DIPERLUKAN SETIAP TAHUN (Rp)				12.000.000
TOTAL ANGGARAN YANG DIPERLUKAN SELURUHNYA (Rp)				17.000.000

Lampiran 2. Dukungan Sarana Dan Prasarana Penelitian

Aspek	Komponen	Ketersediaan	Lokasi ketersediaan
SDM	Tenaga pembacaan hasil penelitian	Tidak tersedia di perguruan tinggi pengusul	Universitas Muhammadiyah Lamongan
Sarana	Laptop	Tersedia di perguruan tinggi pengusul	Universitas Muhammadiyah Lamongan
Prasarana	Wifi	Tersedia di perguruan tinggi pengusul	Universitas Muhammadiyah Lamongan

Lampiran 3. Susunan Organisasi Dan Pembagian Tugas Tim Peneliti

No	Nama	Jabatan	Bidang Keahlian	Instansi Asal	Alokasi Waktu (jam/minggu)
1	Amirul Amalia	Ketua	Kebidanan	Universitas Muhammadiyah Lamongan	8 Jam / minggu
2	Hendy Hendarto	Anggota 1	Obstetri Gynecologi Fertility	Universitas Airlangga	6 jam / minggu
3	Arifa Mustika	Anggota 2	Farmakologi	Universitas Airlangga	6 jam / minggu

Lampiran 4. Biodata ketua dan anggota

Biodata Ketua

Nama : Amirul Amalia., SSiT., M.Kes
NIP/NIK : 198312232006010019
Tempat/ Tgl Lahir : Sidoarjo, 23 Desember
1983 Jenis Kelamin : Perempuan
Agama : Islam
Golongan/Pangkat : III-c / Penata
Jabatan Akademik : Lektor
Alamat Rumah : Dsn. Saimbang Desa Kebonagung RT.9/RW.3 Kecamatan
Sukodono Sidoarjo Jawa Timur
Telp : 081390793698
Alamat Email : amirul2383@gmail.com

RIWAYAT PENDIDIKAN PERGURUAN TINGGI

Tahun Lulus	Program Pendidikan	Perguruan Tinggi	Jurusan
2006	D3	AKBID Siti Khodijah Sepanjang	Kebidanan
2007	D4	STIKES Ngudi Waluyo	Kebidanan
2010	S2	Universitas Sebelas Maret Surakarta	Kebidanan

PELATIHAN PROFESIONAL

Tahun	Jenis Pelatihan	Penyelenggara	Jangka Waktu
2007	Pemeriksaan Fisik Keperawatan	Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Gresik	2 hari
2007	Terapi Oksigenasi Pada Pasien Kritis dan Pemeriksaan Fisik Keperawatan	Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Gresik	2 hari
2009	Surabaya Obstetrics And Gynecologist Conggres (SOGU II)	POGI	3 hari
2012	Workshop Implementasi Kurikulum Kebidanan Berbasis Kompetensi Untuk Tahun Pertama	Hotel IBIS Surabaya	3 hari
2013	Peningkatan Kualitas Institusi Pendidikan Kebidanan Muhammadiyah Aisyiyah Melalui Penerapan Kurikulum Berbasis Kompetensi dan Integrasi Nilai-nilai Islam	Hotel Brongto Yogyakarta	3 hari

2014	Peningkatan Kualitas Institusi Pendidikan Kebidanan Muhammadiyah Aisyiyah Melalui Penerapan Kurikulum Berbasis Kompetensi dan Integrasi Nilai-Nilai Islam	Hotel Biuti Banjarmasin Kalimantan Selatan	3 hari
------	---	--	--------

PRODUK BAHAN AJAR

Mata Kuliah	Program Pendidikan	Jenis Bahan Ajar (Cetak dan non cetak)	Sem/ Tahun Akademik
Konsep Kebidanan	Diploma Kebidanan	Cetak	I/2018-2019
Kesehatan Reproduksi	Diploma Kebidanan	Cetak	II/2018-2019
Panduan Praktek Laboratorium	Diploma Kebidanan	Cetak	I / 2019-2020

PENGALAMAN PENELITIAN

Tahun	Judul Penelitian	Ketua/Anggota Tim	Sumber Dana
2010	Hubungan Pengetahuan Ibu Tentang Alat Permainan Edukatif (Ape) Dengan Pemberian APE Pada Anak	Ketua	STIKES Muhammadiyah
	Usia 4-6 Tahun Di Tk Srirande 02 Kecamatan Deket Kabupaten Lamongan		Lamongan
2012	Gaya Pacaran ditinjau dari pola asuh orang tua pada remaja kelas XI di SMA Panca Marga 1 Lamongan	Ketua	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2013	Efektifitas Policresulen Vaginal Suppositoria terhadap keputihan pada wanita Usia subur di Desa Latukan RT 3 / RW 1 Kecamatan Karanggeneng Lamongan	Ketua	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2015	Pengaruh Infusum kulit manggis terhadap penurunan nyeri dismenorea	Anggota	Dikti
2016	Efektifitas Minuman Kacang Hijau Terhadap Peningkatan Kadar HB	Ketua	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2016	Pengetahuan dan Sikap Suami Terhadap Istri Dalam Pemeriksaan Pap Smear di Desa Dukuhagung Kecamatan Tikung Kabupaten Lamongan	Ketua	STIKES Muhammadiyah Lamongan

2017	Efektifitas Kulit Pisang Terhadap Acne Vulgaris	Ketua	D i k ti
2018	Perbedaan Efektifitas Minuman Kacang Hijau dan Jus Jambu Merah terhadap Peningkatan Kadar HB	Ketua	D i k ti
2019	Pemanfaatan Minuman Susu Kedelai Terhadap Disminorea	Ketua	niversitas Muhammadiyah Lamongan

KARYA ILMIAH

A. Buku/Bab/Jurnal

Tahun	Judul	Penerbit/Jurnal	Index
2009	Hubungan Pengetahuan Ibu tentang Gizi Balita dengan Status Gizi Balita di Posyandu Desa Jotosanur Kec. Tikung Kab Lamongan	JURNAL SURYA	Googl e Schol ar
2010	Hubungan Pengetahuan Ibu Tentang Alat Permainan Edukatif (Ape) Dengan Pemberian APE Pada Anak Usia 4-6 Tahun Di Tk Srirande 02 Kecamatan Deket Kabupaten Lamongan.	JURNAL SURYA	Googl e Schol ar
2012	Gaya Pacaran ditinjau dari pola asuh orang tua pada remaja kelas XI di SMA Panca Marga 1 Lamongan	JURNAL SURYA	Google Scholar
2013	Efektifitas Policresulen Vaginal Suppositoria terhadap keputihan pada wanita Usia subur di Desa Latukan RT 3 / RW 1 Kecamatan Karanggeneng Lamongan	JURNAL SURYA	Googl e Schol ar
2014	Pengaruh infusum kulit manggis terhadap penurunan nyeri dismenorea	JURNAL SURYA	Google Scholar
2016	Pengetahuan Tentang KB Menurut Agama Islam Terhadap Pemakaian Alat Kontrasepsi di BPS Anik Susanti Amd.Keb Dusun Jatirejo Desa Topeng Kecamatan Tikung Kabupaten Lamongan	JURNAL SURYA	Googl e Schol ar
2016	The Effect of Manggosteen Rind-Infused Water in Reducing The Dysmenorrehea Pain	Proceedin gs of The 1st International Health Conference	Googl e Schol ar
2016	The Effect Of Tamarind-Ginger Infused water To Decrease The Pain Of Disminorrhea	Proceeding 1st International Conference For Midwives	Googl e Schol ar

(ICMid)			
2016	“Efektifitas Minuman Kacang Hijau Terhadap Peningkatan Kadar Hb	Prosiding Kontribusi Hasil Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Dalam Program Sustainable Development Goals (SDGs) 2016	Google Scholar
2017	Efektivitas Terapi Musik Klasik terhadap Nyeri Disminorea	JRKI Vol 1, No 2, Aipkema	Google Scholar S3
2018	Pemanfaatan Minuman Susu Kedelai Terhadap Penurunan Disminorea Pada Remaja Putri	JRKI Vol 2, No.2, Aipkema	Google Scholar S3
2019	<u>The Effect of Banana Skin on Acne Vulgaris</u>	Jurnal Keperawatan Vol. 10 No.1 (2019)	Google Scholar, S3
2021	The Difference in Effectiveness of Mung Bean Drink and Red Guava Juice on Hemoglobin Level Increase	Proceeding International Conference of Innovation, Science, Technology, Education, Children and Health (ICISTECH)	Google Scholar
2022	Effects Of Nigella Sativa On Female Infertility: A Systematic Review	Proceeding International ICMHI 2022	Google Scholar S3

B. Penyunting/Editor/Reviewer/Resensi

Tahun	Judul	Penerbit/Jurnal
2016-sekarang	AIPKEMA/ JRKI	
2018-sekarang	Midwifery Journal	

C. Riwayat Hak Kekayaan Intelektual (HKI)

Tahun	Judul	Jenis
-------	-------	-------

2015	Mammae Mobile Midwifery (M3)	HKI. No. 075713
2015	Buku Kendali Ujian Tahap	HKI. No. 075718
2015	Buku Panduan Praktek Laboratorium	HKI. No. 075729
2018	Poster Efektifitas Kulit Pisang Terhadap Acne Vulgaris	HKI. No. 000116830

KONFERENSI/SEMINAR/LOKAKARYA/SIMPOSIUM

Tahun	Judul Kegiatan	Penyelenggara	Panitia/Peserta/ Pembicara
2019	Seminar Nasional Update “Management Kegawatdaruratan Pre Eklampsia Dan Eklampsia Di Era Revolusi 4.0”	Universitas Muhammadiyah Lamongan	Pembicara
2022	Seminar Nasional “Kesehatan Reproduksi Wanita”	STIKES Ngudia Husada Madura	Pembicara

KEGIATAN PROFESIONAL/PENGABDIAN MASYARAKAT

Tahun	Jenis>Nama Kegiatan	Temp at
2010	Bakti Sosial : Penyuluhan, pemeriksaan, pengobatan & konsultasi kesehatan di Ds Banjar Gondang – Bluluk – Lamongan	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2013	Bakti Sosial : pengobatan dan sunat massal di Ngimbang – Lamongan	PC Aisyiah Lamongan
2014	Bakti social : pengobatan missal di desa bulumargi moropelang	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2015	Bakti Sosial : Pelatihan DDTK pada Guru TK Lamongan	STIKES Muhammadiyah Lamongan bekerjasama dengan GOPTKI
2015	Pemeriksaan Deteksi Dini Tumbuh Kembang Anak di TK ABA III Lamongan	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2016	Pendidikan Kesehatan tentang Tanda Bahaya pada ibu hamil	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2016	Pendidikan Kesehatan tentang SADARI	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2016	Pendidikan Kesehatan tentang Jajanan Sehat pada Anak Sekolah	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2016	Pendidikan Kesehatan tentang Pengaruh sampah terhadap kesehatan	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2017	Pendidikan Kesehatan tentang kesehatan Gigi dan mulut di RSM Lamongan	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2017	Skrining Deteksi Dini Tumbuh Kembang di TK Budi Luhur Telogo Rejo Kec. Sukodadi Kab. Lamongan	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2018	Pendidikan kesehatan tentang Cara Menyusui Yang Benar	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2018	pendidikan kesehatan tentang Tanda Bahaya Pada Masa Nifas	STIKES Muhammadiyah Lamongan
2018	Pendidikan Kesehatan tentang Hipertensi	Universitas Muhammadiyah

2018	Skrining Deteksi Dini Tumbuh Kembang di TK Al Muttaqin	Lammongan Universitas Muhammadiyah Lammongan
------	--	--

JABATAN DALAM PENGELOLAAN INSTITUSI

Peran/Jabatan	Institusi (Univ., Fak., Jur., Lab., Studio, Dll)	Jangka Waktu
Koordinator Uhap	Program Studi	5 Tahun
Kaprodi	D3 Kebidanan	5 Tahun
Kepala Pengembangan Kurikulum	Universitas Muhammadiyah Lamogan	2021-Sekarang

PENGHARGAAN/PIAGAM

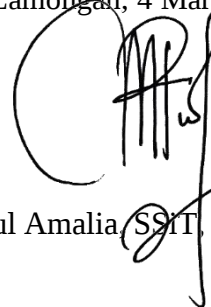
Tahun	Bentuk Penghargaan	Pemberi
2019	Juara Harapan I Lomba Kreativitas Desain Bahan Ajar	AIPKEMA
2020	Juara III Lomba Modul Pembelajaran	AIPKEMA

ORGANISASI PROFESI/ ILMIAH

Tahun	Jenis/ Nama Organisasi	Jabatan/Jenjang Keanggotaan
2007	Ikatan Bidan Indonesia (IBI)	Anggota
2016	AIPKEMA	Devisi Jurnal
2018	Asosiasi Dosen Indonesia	Anggota
2019	Ikatan Bidan Indonesia (IBI)	Sekretaris

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima sanksi. Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan penugasan program Penelitian Dasar.

Lamongan, 4 Maret 2023



Amirul Amalia, SST, M.Kes

Biodata Anggota 1

A. Identitas Diri

Nama	Dr dr. HENDY HENDARTO Sp.O.G
NIDN/NIDK	8829700016
Pangkat/Jabatan	-/Guru Besar
E-mail	Hendy.hendarto@fk.unair.ac.id
ID Sinta	5998126
h-Index	2

Publikasi di Jurnal Internasional terindeks

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)
1	Curcumin improves growth factors expression of bovine cumulus-oocyte complexes cultured in peritoneal fluid of women with endometriosis		International Journal of Reproductive BioMedicine, 2019, 16, 12, 2476-4108	http://journals.ssu.edu/
2	The effect of tomato juice in increasing Ki-67 expression and epithelial thickness on the vaginal wall of menopausal rats		Indonesian Biomedical Journal, 2019, 11, 2, 2085-3297	https://inabj.org/index.php/inabj
3	Pomegranate fruit extract administration in mice induced by formaldehyde to folliculogenesis observation and caspase-3 expression		Research Journal of Pharmacy and Technology, 2018, 11, 2, 0974-3618	http://rjptonline.org
4	Pomegranate fruit extract administration in mice induced by formaldehyde to folliculogenesis observation and Caspase-3 expression		Research Journal of Pharmacy and Technology, 2018, 11, 2, 0974-3618	http://rjptonline.org
5	Effect of hematopoietic stem cell on tumor necrosis factor- α expression, spiral artery remodeling and placental apoptosis in lead-exposed pregnant mice		Asian Pacific Journal of Reproduction, 2017, 6, 4, 2305-0500	http://www.apjr.net/
6	Effect of hylocereus polyrhizus rind extract toward interleukin- 1β , vascular endothelial growth factor expression, endometriosis implant area		International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2017, 9, 8, 0975 1556	http://impactfactor.in

Publikasi di Jurnal Nasional Terakreditasi Peringkat 1 dan 2

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)
1	M1 M2 macrophage expression in menstrual blood flakes of women with endometriosis		Majalah Obstetri & Ginekologi, 2016, 24, 2, 0854-0381	http://e-journal.una

Prosiding seminar/konferensi internasional terindeks

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)
1.	-	-	-	-

Buku

No	Judul Buku	Tahun Penerbitan	ISBN	Penerbit	URL (jika ada)
1	Endometriosis : Dari aspek teori sampai penanganan klinis	2016	978-602-0820-04-0	Airlangga University Press	-

Perolehan KI

No	Judul KI	Tahun Perolehan	Jenis KI	Nomor	Status KI (terdaftar/granted)	URL (jika ada)
1.	-	-	-	-	-	-

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidak-sesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima sanksi.

Lamongan, 4 Maret 2023



(Prof. Dr. dr. Hendy Hendarto., Sp.O.G.)

Biodata Anggota 2**B. Identitas Diri**

Nama	Dr Arifa Mustika M.Si
NIDN/NIDK	0015097006
Pangkat/Jabatan	-/Lektor Kepala
E-mail	arifa-m@fk.unair.ac.id
ID Sinta	5983639
h-Index	1

Publikasi di Jurnal Internasional terindeks

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)
1	Correlation Between VEGF and EGFR Expression in Urothelial Carcinoma of Bladder	corresponding author	Journal of International Dental and Medical Research, 2021, 14, 2, 1309- 100X	https://www.proquest
2	CYCLIN D1, p53, AND Ki- 67, THEIR ROLES IN UROTHELIAL CARCINOMA OF BLADDER IN DR. SOETOMO GENERAL ACADEMIC HOSPITAL, SURABAYA, INDONESIA DURING 2010–2019	corresponding author	Biochemical and Cellular Archives, 2021, 21, 1, 0972-5075	http://www.connectjo
3	Effect of Intravenous Glutamine on Caspase-12 Expression in the Apoptosis of the Glomerular Epithelial Cells of Male Rats Exposed to Cisplatin	co-author	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention , 2021, 22, 2, https://portal.issn.org/resource/ISSN/2476- 762X	https://pubmed.ncbi
4	Effect of Malus sylvestris extract on histopathological features of hypercholesterolemic wistar rat (Rattus norvegicus) fatty liver	corresponding author	Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology, 2021, 15, 1, 0973-9122	https://medicopublic
5	Mechanism of Centella asiatica extract in Increasing Alveolar Macrophages Apoptosis in Rat Tuberculosis Models	first author	Journal of International Dental and Medical Research, 2021, 14, 2, 1309- 100X	http://www.jidmr.com
6	The effect of mixed liquor administration on the johnsen's score and the number of sertoli cells and leydig cells on the wistar strain white rats (Rattus norvegicus)	co-author	Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology, 2021, 15, 1, 0973-9130	https://medicopublic

7	The self-nanoemulsifying drug delivery system of Petiveria alliacea extract reduced the homeostatic model assessment-insulin resistance value, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α level in diabetic rat models	first author	Veterinary World this link is disabled, 2021, 14, 12, 2231-0916	http://www.veterinar
8	Alteplase in preventing posterior capsule opacity by		Biochemical and Cellular Archives , 2019, 19, 2, 0972-5075	http://www.connectjo
	plasminogen activator inhibitor-1 and type I collagen expression inhibition in a posterior capsule opacity model with fibrin reaction in vitro : A experimental laboratory study			
9	FORMULATION AND CHARACTERIZATIONS OF SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM OF EXTRACT PETIVERIA ALLIACEA (SINGAWALANG) LEAVES		International Journal of Applied Pharmaceutics, 2019, 11, 5, 0975 - 7058	https://innovareacad
10	MECHANISM OF SOLANUM BETACEUM TO PREVENT MEMORY IMPAIRMENT IN CIGARETTE SMOKE-EXPOSED RAT		International Journal of Applied Pharmaceutics, 2019, 11, 3, 0975 - 7058	https://innovareacad
11	Antimicrobial activity of pineapple (Ananas comosus L. Merr) extract against multidrug-resistant of Pseudomonas aeruginosa: an in vitro study		Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease , 2017, 6, 5, 2085-1103	https://e-journal.un

Publikasi di Jurnal Nasional Terakreditasi Peringkat 1 dan 2

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)
1	HISTOPATHOLOGY AND RENAL FUNCTION IN WISTAR RATS AFTER INTRAVASCULAR INJECTION OF IODINATED CONTRAST MEDIA IOHEXOL AND IOPAMIDOL	co-author	Syntax Literate, 2022, 7, 1, 2548-1398.	http://dx.doi.org/10

2	The Effect of Dandang Gendis (Clinacanthus nutans) Extracts on Blood Glucose Levels in Wistar Rats Diabetes Mellitus Model	corresponding author	Jurnal Medik Veteriner, 2020, 3, 1, 2615-7497	DOI: 10.20473/jmv.v0
3	Therapeutic Potency of Mangosteen (Garcinia Mangostana) Peel Extract for Shigella Dysenteriae Infected Mice's Colon Mucosal Destruction		Journal of Aesculap Medical Science 2019 , 2019, 10, 1, 1907-3623	https://e-journal.un
4	ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PINEAPPLE (ANANAS COMOSUS L. MERR) EXTRACT AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA: AN IN VITRO STUDY		Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease, 2017, 6, 5, 2356-0991	https://e-journal.un
5	Efek ekstrak daun singawalang (petiveria alliacea) dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui peningkatan ekspresi AMPK- α 1 pada tikus model diabetes melitus		Jurnal Farmasi Klinik Indonesia, , 2017, 6, 1, 2252-6218,	https://jurnal.unpad
6	CORRELATION BETWEEN BLOOD SERUM PSA LEVEL AND MMP-2 IN PROSTATE ADENOCARCINOMA	co-author	Indonesian Journal of Urology, 2016, 23, 2, ISSN: 2355-1402	http://www.juri.urol
7	PENURUNAN TINGKAT KERUSAKAN JARINGAN PARU TIKUS TERINFEKSI M. TUBERCULOSIS OLEH EKSTRAK PEGAGAN MELALUI PENINGKATAN EKSPRESI TISSUE INHIBITOR of MATRIX METALLOPROTEINASE-1	first author	jurnal veteriner, 2014, 15, 14, pISSN: 14118327	https://ojs.unud.ac

Prosiding seminar/konferensi internasional terindeks

No	Judul Artikel	Peran (First author, Corresponding author, atau co-author)	Nama Jurnal, Tahun terbit, Volume, Nomor, P-ISSN/E-ISSN	URL artikel (jika ada)
1	The effect of Singawalang (<i>Petiveria alliaceae</i>) leaves extract on the blood cholesterol level, profile of liver and blood vessel in Hypercholesterolemic rats	first author	ACMBMB 2018 Secretariat 3rd ASEAN Congress on Medical Biotechnology and Molecular Bioscience, 2018, , ISBN	https://acmbmb.com/

Buku

No	Judul Buku	Tahun Penerbitan	ISBN	Penerbit	URL (jika ada)
1	Hidroponik Untuk Pemula	2021	9786236633434	CV Sintesa Prophetica	https://drive.google.com/
2	Hydroponic Healthy Vegetables	2021	9786236633588	CV Sintesa Prophetica	https://drive.google.com/
3	Hydroponics for Beginners	2021	9786236633595	CV Sintesa Prophetica	https://drive.google.com/
4	Sayuran Sehat Hidroponik	2021	9786236633441	CV Sintesa Prophetica	https://drive.google.com/
5	Ars Prescrebendi 1	2014	978-602-71137-1-8	Pusat Percetakan dan Penerbitan Universitas Airlangga (AUP)	-

Perolehan KI

No	Judul KI	Tahun Perolehan	Jenis KI	Nomor	Status KI (terdaftar/granted)	URL (jika ada)
1	Ekstrak Daun Singalawang (<i>Petriveria Alliaceae</i>) Serta Penggunaannya Untuk Menurunkan Kadar Gula Darah	2017	Paten		Terdaftar	-
2	Ekstrak Daun Singawalang (<i>Petiveria Alliaceae</i>) Serta Penggunaannya Untuk Menurunkan Kadar Gula Darah	2018	Paten Sederhana		Terdaftar	-

3	Ekstrak Daun Singalawang (Petriveria Alliaceae) Serta Penggunaannya Untuk Menurunkan Kadar Gula Darah	2019	Paten	P0020170 9201	Granted	-
4	Hydroponics For Beginners	2022	Hak Cipta	: 00032258 9	Granted	https://drive.google.com/
5	Recipe And Tips For Processing Methods For Hydroponics	2022	Hak Cipta	00032259 3	Granted	https://drive.google.com/
6	Packaging Of Hydroponic Vegetables For Home Scale	2022	Hak Cipta	00032259 7	Granted	https://drive.google.com/
7	How To Assemble A Simple Home Scale Hydroponic Module	2022	Hak Cipta	00032260 2	Granted	https://drive.google.com/
8	Hidroponik Untuk Pemula	2021	Hak Cipta	00026273 5	Granted	https://drive.google.com/
9	Sayuran Sehat Hidroponik	2021	Hak Cipta	00026671 7	Granted	https://drive.google.com/

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima sanksi. Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan penugasan skema pengabdian masyarakat.

Lamongan, 4 Maret 2023



(Dr Arifa Mustika M.Si)

Lampiran 5. Surat Pernyataan Ketua Peneliti

SURAT PERNYATAAN KETUA PENELITIAN/PELAKSANA

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : **Amirul Amalia., SSiT., M.Kes**
NIK /NIDN : 0723018301
Pangkat / Golongan : Penata Muda TK 1 / III C
Jabatan Fungsional : Lektor
Alamat : Ds. Saimbang RT.9/RW.3 Ds. Kebonagung Kec. Sukodono
Kab.Sidoarjo

Dengan ini menyatakan bahwa proposal penelitian saya dengan judul:

Analisis Insilico Potensi Fertilitas dari Senyawa Bioaktif Nigella sativa

yang diusulkan untuk tahun anggaran 2022/2023 **bersifat original dan belum pernah dibiayai oleh lembaga / sumber dana lain.**

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidak sesuaian dengan pernyataan ini, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku dan mengembalikan seluruh biaya penelitian yang sudah diterima ke kas APB UM Lamongan.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dengan sebenar-benarnya.

Mengetahui:
Kepala LPPM

Yang Menyatakan :
Ketua Tim

Abdul Rokhman, .S.Kep.,Ns.M.Kep
NPP. 19881020 201211056

Amirul Amalia., SSiT., M.Kes
NPP. 19831223 200601019