



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS SYIAH KUALA

**TEROBOSAN BARU PENGENDALIAN KESUBURAN PEREMPUAN  
DENGAN MENGGUNAKAN KURKUMIN**

**PIDATO PENGUKUHAN**

Jabatan Profesor dalam Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran - Universitas Syiah Kuala

Disampaikan pada Sidang Terbuka Senat  
Dalam Rangka Pengukuhan Profesor Universitas Syiah Kuala  
di Gedung *Academic Activity Center* Prof. Dr. Dayan Dawood, MA.  
Jumat, 18 Desember 2020

**Oleh**

**Prof. Dr. dr. Rajuddin, Sp. OG, K.FER**

**Darussalam, Banda Aceh**

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah menganugerahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan naskah Pidato Pengukuhan dalam jabatan Profesor Fakultas Kedokteran yang disampaikan dalam Rapat Senat Terbuka Universitas Syiah Kuala pada tanggal 9 Desember 2020. Shalawat dan salam senantiasa saya sampaikan kepada Baginda Rasulullah Muhammad Shalallaahu'alaihi wasallam, yang telah membawa ummat manusia dari alam kebodohan ke alam berilmu pengetahuan. Semoga kita mendapatkan syafaat Beliau di Yaumil Akhir nantinya, Aamiin.

Merupakan suatu kebahagiaan bagi saya dapat menyampaikan pidato ini di hadapan para anggota Senat Universitas Syiah Kuala. Pada kesempatan ini perkenankan saya mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada yang terhormat: Prof. Dr. Ir. Samsul Rizal, M.Eng, selaku Rektor Universitas Syiah Kuala, Prof. Dr. Ir. Abubakar, M.S. dan Prof. Dr. Marwan, M.Si selaku Ketua dan Sekretaris Senat Universitas Syiah Kuala, serta kepada seluruh anggota Senat Universitas Syiah Kuala atas kesempatan penyampaian pidato ilmiah ini. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada kedua orangtua, isteri dan anak-anak tercinta, dan saudara kandung, atas doa dan dukungan yang sangat besar selama ini.

Saya juga menyampaikan terima kasih kepada semua pihak atas segala bantuan dan dukungan yang diberikan sejak dari awal proses pengusulan fungsional Guru Besar hingga terlaksana penyampaian pidato pengukuhan pada hari ini. Saya menyadari bahwa naskah ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu saran dan kritik yang membangun untuk kesempurnaan naskah ini sangat saya harapkan. Semoga tulisan saya ini dapat memberikan manfaat kepada semua pihak yang membaca dan sebagai sumbangsih bagi perkembangan ilmu kedokteran khususnya Ilmu Obstetri dan Ginekologi yang akan terus berkembang di Universitas Syiah Kuala. Aamiin

Banda Aceh, 10 Desember 2020

## **TEROBOSAN BARU PENGENDALIAN KESUBURAN PEREMPUAN DENGAN MENGGUNAKAN KURKUMIN**

**Rajuddin**

Pidato Pengukuhan Guru Besar  
dalam Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran  
Universitas Syiah Kuala  
di Gedung *Academic Activity Centre* Prof. Dr. Dayan Dawood, MA.  
Kampus Unsyiah, Darussalam – Banda Aceh  
Jumat, 18 Desember 2020

Bismillaahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahahirabbil 'alamin, wassalatu wassalamu 'ala asyrafil ambiyaa'i wal mursalin, wa'ala aalihi washahbihi ajma'in

Yang saya hormati:

- Ketua, Sekretaris dan para anggota Senat Universitas Syiah Kuala
- Rektor dan para Wakil Rektor Universitas Syiah Kuala
- Dekan dan para Wakil Dekan di lingkungan Universitas Syiah Kuala
- Para Ketua Lembaga di lingkungan Universitas Syiah Kuala
- Promotor Disertasi dari Universitas Gadjah Mada
- Segenap sivitas akademika, seluruh keluarga besar Universitas Syiah Kuala
- Para tamu undangan, teman sejawat, sahabat, para dosen, mahasiswa, seluruh keluarga yang saya cintai. dan hadirin sekalian yang dimuliakan oleh Allah Subhanahu Wa Ta'ala.

Segala puji dan syukur mari senantiasa kita panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala, yang telah memberi nikmat iman, Islam dan kesehatan kepada kita semua sehingga dapat berhadir pada Rapat Senat Terbuka dalam rangka Pengukuhan Profesor di lingkungan Universitas Syiah Kuala. Shalawat dan salam mari kita sanjungkan ke pangkuan Nabi besar Rasulullah tercinta, Muhammad shalallaahu 'alaihi wassalam, dan para sahabatnya sekalian yang telah ikut bersama Rasulullah menegakkan Islam sehingga menjadi panutan dan suri teladan bagi kehidupan kita, dan telah membuka jalan bagi pengembangan ilmu pengetahuan yang bermanfaat bagi kehidupan umatnya.

Perkenankan saya dalam kesempatan ini menyampaikan pidato pengukuhan saya dengan judul **“Terobosan baru pengendalian kesuburan perempuan dengan menggunakan kurkumin”**.

## I. PENDAHULUAN

Rektor, Ketua, Sekretaris dan para Anggota Senat, serta para hadirin yang saya muliakan.

Indonesia selama dua puluh lima tahun mendatang jumlah penduduknya diperkirakan akan meningkat dari 268.6 juta pada 30 Juni tahun 2020 menjadi 305,6 juta pada tahun 2035. Laju pertumbuhan rata-rata penduduk terus meningkat walaupun selama periode 2010-2020 kelihatan menurun dari 1,38 % menjadi 0,77 % pertahun. Tercatat sekitar 386.000 bayi lahir pada tanggal 1 Januari 2018; lebih dari 90% adalah lahir di negara berkembang. Indonesia ternyata mendapatkan 13.370 kelahiran bayi dan berada di peringkat kelima Asia (BPSI, 2013).

Kecenderungan untuk menunda kehamilan terjadi di seluruh dunia. Ketersediaan alat kontrasepsi ikut berperan. Namun, tingkat kelahiran pada perempuan yang lebih muda menurun di negara-negara yang tidak menggunakan kontrasepsi (Barclay, Kieron J., 2015). Kesuburan berubah seiring pertambahan usia dan potensi reproduksi menurun seiring berakhirnya kesuburan yang dapat diperkirakan 5 hingga 10 tahun sebelum menopause (Mark V. Sauer, M.D., 2015).

Dewasa ini banyak bahan alam yang dikembangkan untuk pengaturan kesuburan; salah satunya adalah rempah kunyit, yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat Asia. Kunyit yang mengandung zat aktif kurkumin berupa polifenol (*diferuloylmethane*), berasal dari tanaman *Curcuma longa*, yang memiliki efek biologis luas, seperti anti-inflamasi, anti-angiogenik, antioksidan kuat, anti-karsinogenik, dan **antifertilitas** (Aggarwal, Kumar and Bharti, 2003; Chattopadhyay *et al.*, 2004; Ali *et al.*, 2006). Sebagai antifertilitas, kurkumin sudah banyak diteliti baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

Pada penelitian secara *in vitro* terhadap kurkumin pada biakan sel luteal tikus dan biakan sel granulosa babi ternyata menurunkan produksi progesteron (Zulkhah Noor, 2000; Nurcahyo, 2003; Soejono *et al.*, 2000). Pada biakan sel granulosa berbagai ukuran folikel ovarium ternyata kurkumin menghambat produksi progesteron,  $17\beta$ -estradiol sehingga terjadi proliferasi dan apoptosis (Hadi 2009). Pada biakan sel luteal, kurkumin menghambat proses steroidogenesis yaitu terjadi penghambatan pada isyarat transduksi di arus-atas adenilat siklase, arus-atas cAMP, arus-atas MAP Kinase ERK dan arus-atas sitokrom P450sc (Purwaningsih, 2009). Pemberian kurkumin dosis 100  $\mu$ M dan 400  $\mu$ M dapat menurunkan produksi progesteron basal dan menghambat aktivitas LH melalui hambatan aktivitas COX-2. Penghambatan pada proses

steroidogenesis menyebabkan turunnya produksi progesteron sehingga terjadi luteolisis secara fungsional dan menyebabkan infertilitas (Hadi, 2003).

Pada penelitian secara *in vivo*, kurkumin 200 mg/kgBB yang diberikan pada kelinci ternyata mengganggu ovulasi, sedangkan pada tikus menunjukkan efek antifertilitas (Garg *et al.*, 1974). Penelitian Hastati (2006) melaporkan bahwa pemberian analog kurkumin (PGV-0) pada tikus menyebabkan rendahnya kemampuan ovulasi dan terjadi perubahan posisi pecahnya folikel ke arah basolateral. Kurkumin juga menyebabkan penghambatan pada tampilan COX-2 di sel granulosa folikel ovarium, yaitu letak kerja penghambatan tersebut berada sebelum cAMP (Puspita, 2011).

Kurkumin dapat menghambat implantasi pada dosis oral 100-200 mg/kgBB (Ammon and Wahl, 1991). Kurkumin menyebabkan tidak terjadinya pecahnya folikel ovarium dan menyebabkan rendahnya jumlah ovulasi sehingga berfungsi sebagai antifertilitas (Yarangga, 2014). Penelitian kurkumin pada sistem reproduksi manusia sebagai antifertilitas secara uji klinik belum banyak dilakukan. Penelitian uji klinik melaporkan bahwa pada steroidogenesis ovarium, kurkumin menyebabkan kadar LH serum menurun dan tidak memberikan gambaran lonjakan LH, sehingga berperan menghambat ovulasi. Kurkumin menyebabkan kadar estradiol dan progesteron serum rendah dan ketebalan endometrium tipis. Kurkumin menyebabkan tampilan VEGF di endometrium menjadi rendah sedangkan tampilan COX-2 di endometrium sama dengan kontrol. Pada folikulogenesis, kurkumin menyebabkan pertumbuhan folikel ovarium menjadi kecil, sehingga ovulasi kecil kemungkinannya terjadi (Rajuddin, 2015).

Divisi Fertilitas Endokrinologi Reproduksi Bagian Obsteri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala terus melakukan penelitian khususnya obat-obat herbal yang sangat berguna sebagai terobosan baru pada pengaturan kesuburan perempuan. Sudah terbukti bahwa zat aktif kurkumin yang terkandung di dalam rempang kunyit berfungsi sebagai anti-fertilitas, sehingga dapat dipakai sebagai obat baru untuk kontrasepsi.

## **II. FERTILITAS ATAU KESUBURAN PADA PEREMPUAN**

**Rektor, Ketua, Sekretaris dan para Anggota Senat, serta para hadirin yang saya muliakan.**

Masa reproduksi sehat seorang perempuan adalah antara umur 20-30 tahun. Masa tersebut secara bertahap menurun pada umur 30-an, terutama setelah umur 35 tahun. Perempuan berumur 30 tahun yang sehat dan subur memiliki peluang 20% untuk hamil. Artinya setiap 100

perempuan subur berumur 30 tahun yang mencoba hamil dalam 1 siklus, 20 akan berhasil hamil dan 80 lainnya harus mencoba lagi. Pada umur 40 tahun, peluang hamil kurang dari 5% per siklus, jadi 5 dari setiap 100 perempuan diharapkan terjadi kehamilan setiap bulannya (Grotegut CA *et al.*, 2014; Fragouli E *et al.*, 2013).

Perempuan tidak selamanya subur, pada masa menopause (rata-rata 51 tahun) kesuburan hilang, artinya perempuan tidak mampu lagi mengalami kehamilan. Hal ini berlaku untuk kehamilan alami atau kehamilan menggunakan teknologi reproduksi berbantu (bayi tabung/fertilisasi *in vitro*). Kehilangan kesuburan perempuan terkait usia terjadi karena mutu dan jumlah sel telur yang terus menurun secara bertahap. Diperkirakan penurunan tersebut disebabkan oleh penurunan jumlah sel telur yang tersisa dari cadangan indung telur (ovarium) (Franasiak JM *et al.*, 2014).

### **III. PERAN KURKUMIN PADA PENGATURAN KESUBURAN**

**Rektor, Ketua, Sekretaris dan para Anggota Senat, serta para hadirin yang saya muliakan.**

Kemungkinan kehamilan pada wanita menjadi lebih kecil dan kecenderungan untuk mengalami keguguran lebih tinggi karena baik mutu sel telur maupun jumlah sel telur yang tersisa menurun. Lonjakan LH sesaat sebelum ovulasi bersifat merangsang aktivitas enzim COX-2 yang berperan mengkatalisis metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin (PG), untuk kemudian bertanggung jawab terhadap pecahnya dinding folikel (Strauss III and Williams, 2009).

Kemajuan dan perkembangan teknologi serta penemuan bahan-bahan alam untuk diteliti terus berkembang. Contohnya adalah tanaman rempang kunyit, yang sudah banyak diteliti dan dikenal luas oleh masyarakat. Kunyit sering digunakan sebagai bumbu masak oleh orang Asia. Pengolahan kunyit melalui ekstraksi dan isolasi menghasilkan zat aktif, disebut **kurkumin**, yang dapat digunakan untuk antifertilitas. Kurkumin diketahui mempunyai aktivitas farmakologik yang berhubungan dengan gugus-gugus fungsionalnya seperti ikatan rangkap pada rantai tengah, gugus  $\beta$ -diketon dan gugus hidroksi-fenolik (Supardjan, 1999). Susunan dan reseptor kurkumin mempunyai kemiripan dengan susunan dan reseptor prostaglandin sehingga kurkumin berkhasiat sebagai penghambat enzim COX (Mukophadhyay *et al.*, 1982).

Penelitian kurkumin telah banyak dilakukan. Nurcahyo (2003) misalnya, memperlihatkan bahwa pemberian kurkumin meningkatkan aktivitas apoptosis pada biakan sel granulosa

berbagai ukuran kantong telur (folikel) ovarium babi. Kurkumin memperkuat hambatan produksi progesteron oleh  $\text{PGF}_{2\alpha}$  dan kurkumin juga menunjukkan hambatan pada akumulasi cAMP, baik oleh perangsangan LH maupun teofilin. Pada steroidogenesis biakan sel luteal, kurkumin menghambat isyarat transduksi di arus-atas adenilat siklase, arus-atas cAMP, arus-atas MAP Kinase ERK dan arus-atas sitokrom P450<sub>scc</sub>, sehingga kadar progesteron akan menurun (Purwaningsih, 2009). Nurcahyo dan Soejono (2001) melaporkan bahwa kurkumin menghambat pembentukan progesteron dan estradiol pada biakan sel granulosa dengan penambahan perangsangan FSH.

Kurkumin juga berkhasiat merangsang proses kematian sel (apoptosis) untuk mempertahankan integritas tubuh dan meningkatkan aktivitas apoptosis pada biakan sel granulosa berbagai ukuran folikel ovarium (Nurcahyo, 2003). Penelitian yang dilakukan Hastati (2006) memperlihatkan bahwa pemberian antikurkumin (pentagamavunon-0) pada *Rattus norvegicus* galur *wistar* menyebabkan pecahnya folikel menjadi tidak normal yaitu posisi pecahnya folikel terjadi di basolateral dan pentagamavunon-0 menyebabkan rendahnya oosit.

Penelitian Nurcahyo (2003) melaporkan bahwa pemberian kurkumin mengurangi pembentukan progesteron dan  $17\beta$ -estradiol (E2) pada biakan sel granulosa folikel besar tetapi tidak pada folikel kecil. Bilamana terangsang oleh FSH atau LH, produksinya menurun pada berbagai ukuran folikel. Mekanisme kerja kurkumin sebagai antikanker diketahui berdasarkan kemampuannya menghambat proliferasi dan memacu jalur apoptosis. Khasiat ini diperantarai berbagai pengaturan riam (kaskade) biokimiawi termasuk berbagai faktor transkripsi, faktor pertumbuhan, sitokin inflamasi, protein kinase, dan enzim lainnya (Lin and Lin, 2008).

### **Peran enzim COX-2 dan VEGF pada regulasi kesuburan**

Enzim COX-2 berperan penting pada fungsi reproduksi khususnya yang berkaitan dengan proses ovulasi, fertilisasi, implantasi dan desidualisasi (Sales and Jabbour, 2003). Enzim COX akan mengkatalisis perubahan asam arakhidonat menjadi endoperoksid yaitu  $\text{PGH}_2$  yang selanjutnya diubah menjadi prostaglandin (Kelly, King and Crichley, 2001). Pada saat ovulasi, COX-2 diperlukan untuk proses pecahnya folikel dan berfungsi sebagai perantara enzim-enzim proteolitik yang diperlukan untuk ovulasi. Kekurangan COX-2 diduga akan berakibat pada kematangan sel telur yang kurang baik sehingga menyebabkan kegagalan dalam proses fertilisasi.

Angiogenesis terjadi secara berkala dan siklik, selama siklus haid ditemukan tiga tahap angiogenesis yang berbeda, yaitu pada fase menstruasi, fase proliferasi dan fase sekresi. Pada fase haid, angiogenesis berperan memperbaiki pembuluh darah yang pecah, pada fase proliferasi terjadi pertumbuhan jaringan endometrium yang cepat, dan fase sekresi terjadi pengembangan dari arterioli spirales dan pertumbuhan pleksus kapilar subepitel (Garget *et al.*, 1999; Gambino *et al.*, 2002). Pada fase proliferasi, pertumbuhan vaskular berlangsung di bawah pengaruh estrogen sehingga lapisan fungsional bertambah padat dan ketebalan endometrium dapat mencapai 4 kali lipat (Garget and Rogers, 2001).

Tampilan VEGF meningkat pada keadaan hipoksia; penurunan oksigen meningkatkan jumlah mRNA yang menyandi VEGF (Sharkey *et al.*, 2000). Estrogen berperan pada pengaktifan tampilan gen VEGF di epitel luminal, sedangkan progesteron dapat memulakan tampilan gen VEGF dalam bilik (kompartemen) stroma (Hornung *et al.*, 1998; Mueller *et al.*, 2000). Pemicuan tampilan VEGF mungkin menunjukkan hipoksia relatif karena vaskularisasinya tidak mencukupi sehingga endometrium tipis. Endometrium yang tipis ditandai oleh aliran darah impedansi arteri radialis tinggi, pertumbuhan epitel rendah, tampilan VEGF yang menurun sehingga pengembangan vaskular menjadi sedikit (Miwa *et al.*, 2009).

Dari penelitian uji klinik (Rajuddin, 2015) telah dibuktikan bahwa kurkumin profil kadar LH serum pada kelompok yang diberi kurkumin tidak memperlihatkan gambaran lonjakan LH dibandingkan kelompok kontrol. Kadar estradiol dan progesteron serum pada kelompok yang diberi kurkumin lebih rendah daripada kelompok kontrol. Tampilan COX-2 di endometrium kelompok yang diberi kurkumin lebih rendah daripada kelompok kontrol. Tampilan VEGF di endometrium kelompok yang diberi kurkumin lebih rendah daripada kelompok kontrol. Ketebalan endometrium kelompok yang diberi kurkumin lebih tipis daripada kelompok kontrol. Ukuran folikel ovarium kelompok yang diberi kurkumin lebih kecil daripada kelompok kontrol.

#### **IV. EFEK FARMAKOLOGIS KURKUMIN**

Farmakologis kurkumin telah terbukti aman. Uji klinis pada manusia menunjukkan bahwa kurkumin tidak bersifat toksik jika diberikan dosis hingga 10 gr/hari. Dari tahap uji klinik fase 1 pada manusia dengan 25 responden tidak ditemukan toksisitas akibat kurkumin yang diberikan dengan dosis 8.000 mg per hari selama 3 bulan bahkan dosis sampai 12.000 mg, dan ditoleransi baik pada manusia (Ali *et al.*, 2006; Lao *et al.*, 2006). Lima percobaan lain pada manusia yang

menggunakan kurkumin dosis 1125 - 2500 mg per hari juga aman (Ali *et al.*, 2006). Kurkumin dapat ditoleransi dengan baik pada dosis sangat tinggi (12 gr/hari) tanpa pengaruh beracun sehingga aman untuk digunakan (Chattopadhyay *et al.*, 2004; Lao *et al.*, 2006; Anand *et al.*, 2007). Konsentrasi dalam plasma dicapai pada 1 sampai 2 jam setelah asupan oral 4.000 mg sampai 12.000 mg per hari, dan kemudian secara bertahap turun dalam waktu 12 jam (Cheng *et al.*, 2001).

Sebagai antifertilitas, ekstrak kurkumin dengan *ether petroleum* dan ekstrak air dari rimpang kunyit pada dosis 200 mg/kg BB yang diberikan secara oral pada tikus betina akan menyebabkan timbulnya anovulasi dan menghambat proses implantasi (Garg, Mathur and Chaudhury, 1978; Chattopadhyay *et al.*, 2004). Di sisi lain pemberian dosis kurkumin 2 gr pada manusia, kadarnya dalam serum tidak tertasah (deteksi) atau sangat rendah (Shoba G. *et al.*, 1998). Tahap uji klinis fase1 pada manusia menunjukkan bahwa kurkumin aman sampai pada dosis 12 gr/hari tetapi menunjukkan bioavailabilitas rendah (Anand *et al.*, 2007).

## **V. PENUTUP**

Peran kurkumin pada sistem reproduksi dapat dipakai pada pengaturan kesuburan melalui beberapa cara, yaitu: [1] Kurkumin menyebabkan kadar LH serum menurun dan tidak memberikan gambaran lonjakan LH pada pertengahan siklus haid, sehingga berperan menghambat ovulasi; [2] Kurkumin menyebabkan kadar estradiol serum rendah, progesteron serum rendah, tampilan VEGF di endometrium rendah dan ketebalan endometrium menjadi tipis sehingga dapat mencegah nidasi; [3] Kurkumin menyebabkan pertumbuhan folikel ovarium kecil, sehingga kecil kemungkinannya ovulasi terjadi.

Untuk pengembangan ke depan, penelitian kurkumin perlu dilakukan lebih lanjut supaya dapat menghasilkan temuan-temuan inovatif baru yang bermanfaat untuk masyarakat, sehingga kurkumin dapat dipergunakan sebagai obat pengatur kesuburan atau sebagai obat baru untuk kontrasepsi. Universitas Syiah Kuala diharapkan menjadi pusat pengembangan riset lebih lanjut terkait rimpang kunyit sebagai antifertilitas. Sebagai bahan riset, kunyit sangatlah mudah diperoleh karena populasi tumbuhan ini tersebar dalam jumlah besar di berbagai tempat di Aceh. Penelitian yang menghasilkan temuan-temuan inovatif ini merupakan sumbangsih yang sangat bermanfaat untuk meningkatkan kesehatan dan pemakaian kontrasepsi rakyat Indonesia, khususnya Aceh sebagai wujud pengabdian Universitas Syiah Kuala kepada masyarakat.

## **VI. UCAPAN TERIMA KASIH**

Rektor, Ketua, Sekretaris dan para Anggota Senat, serta para hadirin yang saya muliakan.

Pada akhir pidato pengukuhan ini, perkenankanlah saya menyampaikan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah memberikan sumbangsih langsung maupun tidak langsung dalam pencapaian jenjang jabatan fungsional Profesor saya ini; mereka telah memberikan makna yang sangat berarti bagi saya dan keluarga.

1. Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Nadiem Anwar Makarim, B.A., M.B.A yang telah menyetujui pengangkatan saya sebagai Profesor dalam Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi.
2. Rektor Universitas Syiah Kuala Prof. Dr. Ir. Samsul Rizal, M.Eng beserta para Wakil Rektor yang telah memberikan kesempatan dan kepercayaan kepada saya untuk memangku jabatan Guru Besar ini.
3. Ketua dan Sekretaris Senat Prof. Dr. Ir. Abubakar, M.S. dan Prof. Dr. Marwan, M.Si beserta seluruh anggota senat yang telah mengagendakan mulai usulan profesor saya dan Komisi A yang telah memberikan masukan pada saat pemaparan visi misi profesor saya.
4. Dekan Fakultas Kedokteran terdahulu, dimulai masa Prof dr. Ridwan Ibrahim, Sp.B., Alm Prof. dr. T.M.A. Khalik, DGO., Alm. dr. T. Makmur M. Zain, SKM., dr. Istanul Badiri, MS, Sp.PA, Dr.dr. Syahrul, Sp.S(K), Dr.dr. Mulyadi, Sp.P(K) yang telah menerima, membimbing, dan menasehati saya sejak awal menjadi calon dosen di Fakultas Kedokteran yang sampai saat ini menjadi kolega bersama-sama memajukan Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala. Terima kasih juga saya ucapkan atas dukungan dari Kabag TU, para Kasubbag dan semua karyawan di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala.
5. Dekan Fakultas Kedokteran Prof. Dr. dr. Maimun Syukri, SpPD-KGH, FINASIM beserta para Wakil Dekan dan Semua Staf, tenaga kependidikan yang telah membantu kelancaran proses pengusulan Guru besar saya.
6. Rektor Universitas Universitas Malikussaleh mulai dari Prof Dr. Apridar, SE, M.Si. dan Dr. Herman Fithra, ST, MT, IPM, ASEAN.Eng beserta para Wakil Rektor yang telah mengangkat saya sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh Periode 2016-2020 dan memberikan motivasi kepada saya untuk pengurusan jabatan Guru Besar ini.
7. Kepala Bagian/KSM Obsteri dan Ginekologi, Prof.Dr.dr.Mohd Andalas,SpOG., dr.Munawar, SpOG(K) dan KPS OBGIN Dr.dr.Hasanuddin,SpOG(K) serta semua teman sejawat dan tenaga kependidikan di Bagian/KSM Obsteri dan Ginekologi FK Universitas Syiah Kuala yang telah membantu kelancaran pengusulan Guru Besar saya.
8. Seluruh dosen dan karyawan serta para mahasiswa FK Universitas Syiah Kuala dan FK Universitas Malikussaleh yang telah memberikan sumbangsih untuk memenuhi kinerja saya.
9. Ketua PPAK Universitas Syiah Kuala Prof. Dr. Mustanir dan tim, serta tim PPAK Fakultas Kedokteran yang telah membantu dalam pemeriksaan usulan Guru Besar saya.
10. Penghargaan yang mendalam saya sampaikan kepada Guru yang telah mendidik dan membimbing saya dengan ikhlas semenjak di Pesantren Darul Falah Pulo Alm Tgk H.

Muhammad Isa bin Tgk Burhan, para Guru saya di SD Negeri Mulieng, SMP Swasta Mulieng, SMA Negeri 1 Lhokseumawe. Para dosen saya di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dosen saya di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan Dosen saya di Progran S3 Fakultas Kedokteran dan Kesehatan UGM. Semoga Allah SWT membalas jasa dan kebaikan mereka. Kawan-kawan beserta senior-senior di bangku sekolah dan kuliah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, semoga kebersamaan terus terjaga dengan baik.

11. Penghargaan yang mendalam dan doa saya sampaikan kepada Alm Prof. Dr. dr. Sototo, Sp.OG, Prof. dr. Ariawan Soejoenoes, Sp.OG(K), Prof.dr. Noor Pramono, M.Med.Sc, Sp.OG(K) dan seluruh guru-guru saya, teman sejawat dan sahabat di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang yang telah sangat berjasa dalam membimbing saya selama menjalani program Pendidikan Spesialis I Obstetri dan Ginekologi.
12. Penghargaan yang tinggi dan doa saya sampaikan kepada Prof Dr.dr. Teuku Zulkifli Jacob, SpOG, K.FER, Prof. Dr.med. dr. Ali Baziad, Sp.OG, K.FER, Prof. Dr.dr. Ichramsah Azim Rachman, Sp,OG, K.FER., Prof.Dr.dr.Soegiharto Soebijanto, Sp.OG, K.FER dan seluruh guru-guru saya di Departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Indonesia yang telah berjasa membimbing saya selama Pendidikan Spesialis-II saya di Divisi Imunoendokrinologi Reproduksi FK Universitas Indonesia. Semoga ilmu yang diajarkan menjadi pahala yang terus mengalir untuk guru-guru semua.
13. Penghargaan dan doa saya sampaikan kepada Prof.dr. Sri Kadarsih S, M.Sc, Ph.D selaku Promotor, Prof.Dr. Muhammad Hakimi, Sp.OG(K), Ph.D, Prof.Dr. Suwijoyo Pramono, DEA, Apt., Dr.med.dr. Indwiani Astuti selaku Ko-Promotor. Terima kasih banyak atas bimbingan disertasi kepada saya selama mengikuti pendidikan program doktoral di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.
14. Penghargaan dan doa saya sampaikan kepada Prof. dr. Adi Utarini, M.Sc, MPH, Ph.D, Prof.dr. Anwar Has, Sp.OG(K), M.Med.Sc., Prof. dr. Hari Kusnanto, SU, Dr.PH., Prof.Dr.dr. KRMT. Tedjo Danoedjo Oepomo, Sp.OG(K), Prof.dr. Noor Pramono, M.Med.Sc.,Sp.OG(K) selaku penguji disertasi saya. Semoga Allah SWT melimpahkan umur panjang, keselamatan dan kesehatan kepada beliau.
15. Terima Kasih Kepada Prof Dr. dr. Teuku Zulkifli Jacob, Sp.OG, K.FER dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan Prof.Dr.dr. Budi Santoso, Sp.OG, K.FER dari Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebagai *reviewer* untuk penilaian karya ilmiah dalam pengajuan Guru Besar saya. Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala membalas segala kebaikan beliau berdua dengan pahala yang berlimpah.
16. Terima kasih kepada Bapak Yunadir, Bapak Sumantri teknisi Laboratorium Patologi Anatomi, Ibu Agustin teknisi Laboratorium Histopatologi FK Universitas Gajah Mada. Semua staf Klinik Rasi dan Klinik Tara Banda Aceh, Ibu Ners. Helmihartati, S.Kep, Kepala Laboratorium Prodia Banda Aceh Ibu Indah dan Laboratorium Prodia Jakarta serta semua staf yang terlibat dalam penelitian kurkumin, teristimewa kepada semua ibu-ibu relawan yang telah bersedia dalam penelitian disertasi saya. Semoga segala bantuan menjadi amal ibadah dan mendapat pahala yang melimpah dari Allah Subhanahu Wa Ta'ala.
17. Terima kasih kepada Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSU Zainoel Abidin, para Bidan, Perawat, Teman Sejawat dan sahabat yang telah bekerjasama membangun Bagian Obstetri dan Ginekologi sehingga memungkinkan

saya mengabdikan sampai memperoleh jenjang Guru Besar. Semoga kebersamaan terus terjaga dengan baik.

18. Terima kasih kepada seluruh keluarga besar di Banda Aceh, Simpang Mulieng, Lhokseumawe, Langsa, Medan yang ikut mendukung semangat saya untuk penyelesaian studi saya mulai dari pendidikan dasar hingga pendidikan tertinggi.
19. Secara khusus, dengan perasaan yang mendalam saya haturkan terima kasih kepada Ibunda tercinta Hj. Basiah Yusuf teriring doa *“Rabbighfirli waliwalidayya warham huma kama rabbayani shaghira”* dan Ayahanda Alm. Tgk H. Muhammad bin Tgk Abdul Majid teriring do’a *“Allāhummaghfir lahum, warhamhum, wa ‘āfihim, wa ‘fu ‘anhum”*. Mereka telah membesarkan dan mendidik saya dengan penuh kasih sayang, dengan penuh do’a, tanpa pamrih dan tak kenal lelah bekerja demi menopang pendidikan anak-anaknya, sehingga saya dapat mencapai karir seperti sekarang ini. Demikian juga kepada Bapak Mertua saya Alm H.M. Djafar Usman teriring doa *“Allāhummaghfir lahum, warhamhum, wa ‘āfihim, wa ‘fu ‘anhum”* dan Ibu mertua Hj. Umi Kalsum yang telah memberi dukungan yang sangat besar. Semoga Allah melimpah semua pahala kepada orangtua dan mertua yang sangat saya hormati.
20. Terima kasih untuk saudara-saudara saya, Adinda Hj. Junaidah, Adinda alm. Drs. Ibrahim, M.Si, Adinda Hj. Nurhayati, Adinda Hj. Asmawati dan Adinda Dr. Basli Muhammad, SpS yang telah saling membantu saya dalam suka-duka serta do’a kepada saya untuk terus berkarya. Demikian juga kepada semua saudara-saudara ipar saya yang telah saling membantu untuk keberhasilan saya sampai pada posisi ini. Semoga Allah Subhanahu Wa Ta’ala melindungi kita semua.
21. Terima kasih kepada Isteri tercinta pasangan hidup saya Hj. Wirdahni, sosok isteri yang solehah, penuh kesabaran dan teladan bagi anak-anak. Sosok yang memberikan bantuan dari segala sisi kehidupan agar saya terus berkarya dan meningkatkan ketaqwaan kepada Allah Subhanahu Wa Ta’ala. Semoga Allah melimpahkan berkah, hidayahnya, dan kesehatan serta dan kebahagiaan kepada keluarga kami.
22. Untuk anak-anak yang saya sayangi, ananda dr. Shiddiq Wiratama, S.Ked dan menantu dr. Faradila Afrianti, S.Ked serta Cucu Alzena dan Ziya., Ananda Ratna Karima Wiranti S.KG., Ananda dr. Rita Fatmi Wiranda, S.Ked Ananda Hayati Wiratami., Ananda Maulana Riwandi Rajuddin. Semoga apa yang ayahanda capai dapat menjadi penyemangat bagi kalian untuk mencapai prestasi terbaik di dalam kehidupan ini dan selalu mendekatkan diri kepada Allah Subhanahu wata’ala.
23. Kepada sahabat yang senantiasa setia mendukung, dan selalu ada di saat susah dan senang, saya ucapkan terima kasih yang tulus, semoga Allah senantiasa membalas kebaikan dan memberi kebahagiaan kepada kita.
24. Kepada Teman sejawat dan para Residen Obstetri-Ginekologi yang telah banyak membantu, memberi dukungan, dan bekerja sama selama ini, saya sampaikan terima kasih yang dalam, semoga ketulusan dan kebaikan kalian, dibalas oleh Allah dengan kebaikan dan pahala yang berlipat.
25. Akhirnya kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan di atas, saya yakin masih banyak lagi, saya sampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas dukungan dan doa. Semoga menjadi amal kebaikan yang diridhai Allah Subhanahu Wa Ta’ala. Aamiin

**Rektor, Ketua, Sekretaris dan para Anggota Senat, serta para hadirin yang saya muliakan.**

Demikian pidato pengukuhan saya. Semoga bermanfaat bagi Bapak, Ibu dan hadirin sekalian. Mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan. Bila ada tutur kata dalam penyampaian pidato ini kurang berkenan bagi hadirin, sekali lagi mohon dimaafkan. Semoga Allah merahmati kita semua dan meridhai acara pengukuhan ini. Aamiin ya rabbal 'alamiin.

*Wabillahitaufiq Walhidayah*

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

## **VII. DAFTAR PUSTAKA**

- Ali, B.H., Marrif, H., Nouredayem, S.A., Bakheit, A.O. and Blunden, G. (2006) 'Some Biological Properties of Curcumin: A Review. Natural Product Communications', vol. 1, no. 6, pp. 509-21.
- Ammon, H.P.T. and Wahl, M.A. (1991) 'Pharmacology of Curcuma longa', *Planta Medica*, vol. 57, no. 1, pp. 1-7.
- Aggarwal, B.B., Kumar, A. and Bharti, A.C. (2003) 'Anticancer potential of curcumin: Preclinical and Clinical Studies', *Anticancer Res*, vol. 23, no. 1A, pp. 363-98.
- ASRM Committee, P. (2012) 'Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion', *Fertil Steril*, vol. 98, no. 6, pp. 1407-15.
- Badan Pusat Statistik Indonesia(BPSI). (2013) Proyeksi Penduduk Indonesia Indonesia Population Projection 2010-2035; doi:2101018
- Barclay, Kieron J. (2015). Birth order and educational attainment: Evidence from fully adopted sibling groups, *Intelligence* 48: 109–122.
- Carmina, E. and Lobo, R.A. (2009) *Evaluation of Hormonal Status. In: Yen S.S.C., and Jaffe's. R.B.,(eds): Reproductive Endocrinology; Physiology, Pathophysiology, and clinical management*, 6<sup>th</sup> edition, Philadelphia, USA: W.B. Saunders Elsevier.
- Chattopadhyay, I., Kausnik, B., Bandyopadhyay, U. and Banerjee, R.K. (2004) 'Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications', *Current Science*, vol. 87, no. 1, pp. 44-53.
- Cıkırcı, S., Mozioglu, E. and Yılmaz, H. (2008) 'Biological Activity of Curcuminoids Isolated from Curcuma longa', *Rec. Nat. Prod*, vol. 2, no. 1, pp. 19-24.
- Dufau, M.L. (1998) 'The luteinizing hormone receptor', *Annu. Rev Physiol*, vol. 60, pp. 461-96.

- Felemban, A., Sammour, A. and Tulandi, T. (2002) 'Serum vascular endothelial growth factor as a possible marker for early ectopic pregnancy', *Hum Reprod*, vol. 17, no. 2, pp. 490–2.
- Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Jaroudi S, Sarasa J, Enciso M, et al. (2013) The origin and impact of embryonic aneuploidy. *Hum Genet.*;132: 1001–13.
- Gambino, L.S., Wreford, N.G., Bertram, J.F., Dockery, P., Lederman, F. and Rogers, P.A.W. (2002) 'Angiogenesis occurs by vessel elongation in proliferative phase human endometrium', *Human Reprod*, vol. 14, no. 5, pp. 1199-206.
- Garg, S.K. (1974) 'Effect of *Curcuma longa* (rhizomes) on fertility in experimental animals', *Planta Med*, vol. 26, no. 3, pp. 225–7.
- Garget, C.E., Lederman, F., Lau, T.M., Taylor, N.H. and Rogers, P.A.W. (1999) 'Lack of Correlation Between Vascular Endothelial Growth Factor Production and Endothelial Cell Proliferation in The Human Endometrium', *Human Reprod*, vol. 4, no. 8, pp. 2080-8.
- Garget, C.E. and Rogers, P.A.W. (2001) 'Human Endometrial Angiogenesis', *Reproduction*, vol. 121, no. 2, pp. 181-6.
- Garg, S.K., Mathur, V.S. and Chaudhury, R.R. (1978) 'Screening of Indian plants for antifertility activity', *Indian J. Exp. Biol*, vol. 16, no. 10, pp. 1077–9.
- Goot, H.V. (1995) 'The chemistry and qualitative structure-activity relationship of curcumin in: Pramono, S., Jenie, U.A., Sudibyo, R.S., Gunawan, D. Recent Developments in Curcumin Pharmacology, Proceeding of the International Symposium on Curcumin Pharmacology', Yogyakarta.
- Hadi, R.S. (2009). Mekanisme aktivitas kurkumin dan pentagamavunon-0 terhadap steroidogenesis dan apoptosis pada kultur sel luteal. *Disertasi*. Yogyakarta: Program Pasca Sarjana Universitas Gajah Mada.
- Hastati, S. (2006) *Posisi ruptur folikel dan kemampuan ovulasi rattus norvegicus strain wistar setelah pemberian pantagamavunon-0*. *Tesis*, Yogyakarta: Program Pasca Sarjana Universitas Gajah Mada.
- Hendriks, D.J., Mol, B.W., Bancsi, L.F., Te Velde, E.R. and Broekmans, F.J. (2005) 'Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level', *Fertil Steril*, vol. 83, no. 2, pp. 291-301b.
- Hornung, D., Lebovic, D.I., Shifren, J.L., Vigne, J.L. and Taylor, R.N. (1998) 'Vectorial secretion of vascular endothelial growth factor by polarized human endometrial epithelial cells', *Fertil Steril*, vol. 69, no. 5, pp. 909-15.

- Huang, M.T., Ma, W., Lou, Y.R., Lu, Y.P., Chang, R., Newmark, H. and et.al (1995) 'Inhibitor effect of curcumin on Tumorigenesis in Mice; in Ed.: Pramono S., Jenie, U.A., Sudibyo,R.S. and Gunawan, D. Recent Developments in Curcumin Pharmacochemistry, Proceeding of the International Symposium on Curcumin Pharmacochemistry' Yogyakarta: Aditya Media.
- Joe, B., Vijaykumar, M. and Lokesh, B.R. (2004) 'Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, vol. 44, no. 2, pp. 97-111.
- Kelly, R.W., King, A.E. and Crichley, H.O. (2001) 'Cytokine control in human endometrium', *Reproduction*, vol. 121, no. 1, pp. 3-19.
- King, S.R. and LaVoie, H.A. (2009). Regulation of the Early Steps in Gonadal Steroidogenesis. In *Reproduction Endocrinology A Molecular Approach*. New York: Springer Science + Business Media, LLC.
- Kressin, P., Wolber, E.M., Wodrich, H., Malik, A.M., Buchweitz, O., Diedrich, K. and et.al (2001) 'Vascular Endothelial Growth Factor mRNA in Eutopic and Ectopic Endometrium', *Fertil Steril*, vol. 76, no. 6, pp. 1220-4.
- Lemeshow, S., et al. 1990. Adequacy of Sample Size in Health Studies. Diterjemahkan oleh Dibyo Pramono dengan Judul: Besar Sampel dalam Penelitian Kesehatan. 1997. Yogyakarta: Gajah Mada University Press
- Lao, C.D., Ruffin, M.T., Normolle, D., Heath, D.D., Murray, S.I., Bailey, J.M. and et.al (2006) 'Dose escalation of a curcuminoid formulation', *BMC Complement Altern Med*, vol. 17, no. 6, p. 10.
- Laurence, D.R. and Bacharach, A.L. (1964) *Evaluation of drug activities: Pharmacometrics*, London and New York: Academic press.
- Lin, C.-L. and Lin, J.-K. (2008) 'Curcumin: a Potential Cancer Chemopreventive Agent through Suppressing NF- $\kappa$ B Signaling', *J. Cancer Mol*, vol. 4, no. 1, pp. 11-16.
- Macklon NS, Brosens JJ. (2014) The human endometrium as a sensor of embryo quality. *Biol Reprod* no.91 pp 98.
- Macpherson, A.M., Archer, D.F., Leslie, S., Charnock-Jones, D.S., Makkink, W.K. and Smith, S.K. (1999) 'The effect of etonogestrel on VEGF, oestrogen and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell number in human endometrium', *Hum Reprod*, vol. 14, no. 12, pp. 3080-7.
- Miller, W.L. and Mellon, S.H. (2003) 'Steroidogenesis. In Reproductive Medicine Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals' USA: The Parthenon Publishing Group.

- Miwa, I., Tamura, H., Takasaki, A., Yamagata, Y., Shimamura, K. and Sugino, N. (2009) 'Pathophysiologic features of "thin" endometrium', *Fertil Steril*, vol. 91, no. 4, pp. 998-1004.
- Mizrachi, D. and Shemesh, M. (1999) 'Expression of functional luteinising hormone receptor and its messenger ribonucleic acid in bovine cervix: luteinising hormone augmentation of intracellular cyclic AMP, phosphate inositol and cyclooxygenase', *Mol Cell Endocrinol*, vol. 157, no. 1-2, pp. 192-200.
- Mueller, M.D., Leovic, D.I., Garrentt, E. and Taylor, R.N. (2000) 'Neutrophils infiltrating the endometrium express vascular endothelial growth factor potential role in endometrial angiogenesis', *Fertil Steril*, vol. 74, no. 1, pp. 107-112.
- Mukopadhyay, A., Basu, N., Gathak, N. and Gujral, P.K. (1982) 'Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogue in Rats. Agents and Action', vol. 12, no. 4, pp. 508-15.
- Nalaboff, K.M., Pellerito, J.S. and Levi, E.B. (2001) 'Imaging Endometrium: Diseases and Normal Variants', *RadioGraphics*, vol. 21, no. 6, pp. 1409-24.
- Niswender, G.D., Juengel, J.L., Silva, P.J., Rollyson, M.K. and McIntush, E.W. (2000) 'Mechanisms Controlling the Function and Life Span of the Corpus Luteum', *Physiol. Rev*, vol. 80, no. 1, pp. 1-29.
- Noor, Z. (2000) Pengaruh Kurkumin Sintetik Terhadap Produksi Progesteron oleh Kultur Sel Luteal Tikus dengan perangsangan hCG dan PGF<sub>2α</sub>. *Tesis*, Yogyakarta: Program Pasca Sarjana Universitas Gajah Mada.
- Nurcahyo, H. (2003) *Steroidogenesis, Proliferasi, dan Apoptosis Pada Kultur Sel Granulosa Berbagai Ukuran Folikel Ovarium Babi Setelah pemberian Kurkumin atau Pentagamavunon-0 dengan rangsangan FSH, LH dan/atau PGF<sub>2α</sub>*. *Disertasi*, Yogyakarta: Program Pasca Sarjana Universitas Gajah Mada.
- Nurcahyo, H dan Soejono, S.K. (2001) Pengaruh kurkumin Terhadap Aktivitas Apoptosis pada Kultur Sel Granulosa berbagai ukuran folikel Ovarium. *Mediagama*. No. 3, pp. 1-11.
- Plummer, S.M., Hill, K.A., Festing, M.F.W., Steward, W.P., Gescher, A.J. and Sharma, R.A. (2001) 'Clinical development of leukocyte cyclooxygenase 2 activity as a systemic biomarker for cancer chemopreventive agents', *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, vol. 10, pp. 1295-9.
- Purwaningsih, E. (2009) *Sasaran Aksi Kurkumin dan Pentagamavenon-0 pada Steroidogenesis*. *Disertasi*, Yogyakarta: Program Pasca Sajana.

- Puspita, D. (2011) *Ekspresi Cyclooxygenase-2(COX-2) di sel granulosa folikel ovarium akibat pemberian kurkumin dengan dan tanpa penambahan teofilin setelah stimulasi LH*. Tesis, Yogyakarta: Program Pasca Sarjana Universitas Gajah Mada.
- Rajuddin. (20015) Kurkumin pada proses steroidogenesis dan folikulogenesis pada wanita subur, *kajian terhadap kadar LH, Estradiol, Progesteron dan ekspresi COX-2, VEGF, ketebalan endometrium dan ukuran folikel ovarium*. Disertasi, Yogyakarta: Program Pasca Sajana.
- Reich, R., Daphna, I.D., Chun, S.Y. and et.al (1992) 'Preovulatory changes in ovarian expression of collagenases and tissue metalloproteiniase inhibitor messenger ribonucleid acid: role of eicosanoids', *Endocrinol*, vol. 129, pp. 1869-75.
- Richards, J.S. (2007) 'Genetics of ovulation', *Semin Reprod Med*, vol. 25, no. 4, pp. 235-42.
- Russell, D.L. and Rebker, R.L. (2007) 'Molecular mechanisms of ovulation: co-ordination through the cumulus complex', *Hum Reprod Update*, vol. 13, no. 3, pp. 289-312.
- Sales, H.P.T. and Jabbour, N.H. (2003) 'Cyclooxygenase Enzymes and Prostaglandin in Pathology of the Endometrium', *Reproduction*, vol. 126, no. 5, pp. 559-67.
- Sharkey, A.M., McPherson, K.D.A., Malik, S., Licence, D., Smith, S.K. and Sharnock-Jones, D. (2000) 'Vasculas Endothelial Growth Factor Expression ini Human Endometrium is regulated by Hypoxia', *JCEM*, vol. 85, no. 1, pp. 402-9.
- Soejono, S.K., Soetriyono., Wiyanto, J., Marlina, U. and Puspitasari, S. (2000) 'Sitotoksisitas Curcumin Molekul Nasional pada Kultur Sel Luteal Tikus (Sprague Dawley)', *Mediagama*, vol. 2, no. 3, pp. 59-69.
- Speroff, L. and Fritz, M.A. (2005) *Regulation on the menstrual cycle*. In *Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility*, Philadelphia: Lippincott Williams and wilkins.
- Strauss III, J.F. and Lessey, B.A. (2009) *The Stucture, Functional, and evaluation of the female reproductive Tract*. In: *Yen S.S.C., and Jaffe's. R.B.,(eds): Reproductive Endocrinology ; Physiology, Pathophysiology, and clinical management*, USA: W.B.Saunders Elsevier.
- Strauss III, J.F. and Williams, C.J. (2009) *The Ovarian Life Cycle* In: *Yen S.S.C., and Jaffe's. R.B.,(eds): Reproductive Endocrinology; Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 6<sup>th</sup> edition, USA: W.B.Saunders Elsevier.
- Sugino, N., Kashida, S., Karube-Harada, A., Takiguchi, S. and Kato, H. (2002) 'Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy *Reproduction*, vol.123, pp.379-87.

- Supardjan, A.M. (1999) *Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of same-4 Substituted Curcumin derivatives*. Dissertation, Yogyakarta: Program Pasca Sarjana Universitas Gajah Mada.
- Tokuyama, O., Nakamura, Y., Muso, A., Honda, K.I., Ishiko, O. and Ogita, S. (2001) 'Expression and distribution of cyclooxygenase-2 in human periovulatory ovary', *International journal of molecular medicine*, vol. 7, no. 6, pp. 603-6.
- Wieser, F., Yu, J., Park, J., Sidell, N. and Taylor, R.N. (2007) 'Curcumin suppresses angiogenesis, cell proliferation and induces apoptosis in an in vitro model of endometriosis', *Fertil Steril*, vol. 88, no. 1, pp. S204-S205.
- Williams, C.J. and Erickson, G.F. (2008) *Morfology and physiology of The Ovary*, [Online], Available: HYPERLINK "Endotext.com" [Endotext.com](http://Endotext.com) .
- Wong, W.Y., DeWitt, D.L., Smith, W.L. and Richards, J.S. (1989) 'Rapid induction of prostaglandin endoperoxide synthase in rat periovulatory follicles by luteinizing hormone and camp is blocked by inhibition of transcription and translation', *Mol Endocrinol*, vol. 3, no. 11, pp. 1714-23.
- Wong, W.Y. and Richards, J.S. (1992) 'Induction of prostaglandin H synthase in rat preovulatory follicles by gonadotropin releasing hormon', *Endocrinol*, vol. 130, no. 6, pp. 3512-21.
- Yarangga, F. (2014). Posisi ruptur folikel dan kemampuan ovulasi *Rattus norvegicus* Strain wistar setelah pemberian kurkumin. Tesis. Yogyakarta: Program Pasca Sarjana Universitas Gajah Mada.