

## **BAB II**

### **KAJIAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan tentang Menopause**

##### **2.1.1 Menopause**

Menopause adalah tidak terjadinya periode menstruasi selama 12 bulan akibat dari tidak aktifnya folikel sel telur. Periode transisi menopause dihitung dari periode menstruasi terakhir diikuti dengan 12 bulan periode amenorea (tidak mendapatkan siklus haid) atau bagian dari periode transisi perubahan masa reproduktif ke masa tidak reproduktif. Usia rata-rata menopause berkisar 43 – 57 tahun namun tidak ada cara yang pasti untuk memprediksi kapan seorang wanita akan memasuki masa menopause (Tina, 1999).

##### **2.1.2 Fase Klimakterik**

Klimakterik (Bahasa Yunani: Tangga) merupakan periode peralihan dari fase reproduksi menuju fase usia tua (senium) yang terjadi akibat menurunnya fungsi generatif ataupun endokrinologik dari ovarium. Klimakterium bukan suatu keadaan patologik, melainkan suatu masa peralihan yang normal, yang berlangsung beberapa tahun sebelum dan sesudah menopause. Dalam menentukan awal dan akhir klimakterium sering dijumpai kesulitan, tetapi dapat dikatakan bahwa klimakterium mulai kira-kira 6 tahun sebelum menopause berdasarkan keadaan endokrinologik (kadar estrogen mulai turun dan kadar hormon gonadotropin naik), dan jika ada gejala-gejala klinis. Klimakterium berakhir kira-kira 6-7 tahun sesudah menopause. Pada saat ini kadar estrogen telah mencapai

nilai yang rendah. Dengan demikian, klimakterium lebih kurang 13 tahun (Belardin, 2014).

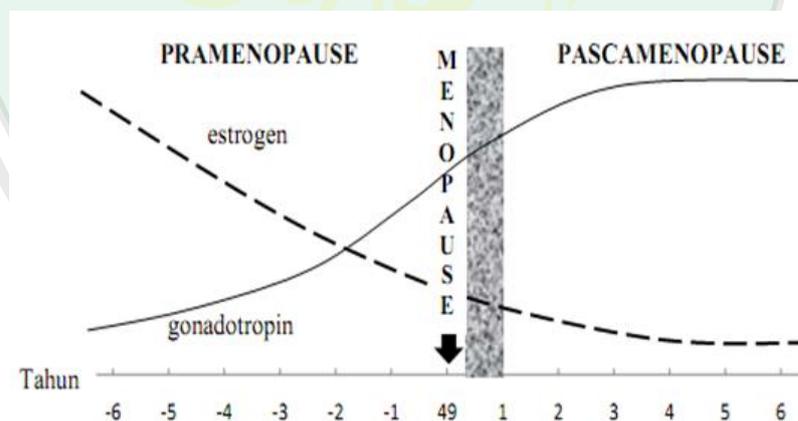
### **2.1.3 Perubahan Fisiologis pada Menopause**

Mengenai dasar klimakterium dapat dikatakan, bahwa pubertas disebabkan oleh mulainya sintesis hormon gonadotropin oleh hipofisis, klimakterium disebabkan oleh kurang bereaksinya ovarium terhadap rangsangan hormon itu. Hal ini disebabkan oleh karena ovarium menjadi tua. Proses menjadi tua sudah mulai pada usia 40 tahun. Jumlah folikel pada ovarium waktu lahir  $\pm 750.000$  buah pada waktu menopause tinggal beberapa ribu buah. Tambahan pula folikel yang tersisa ini rupanya juga lebih resisten terhadap rangsangan gonadotropin. Dengan demikian, siklus ovarium yang terdiri atas pertumbuhan folikel, ovulasi, dan pembentukan korpus luteum lambat laun terhenti. Pada wanita di atas 40 tahun siklus haid untuk 25% tidak disertai ovulasi (Belardin, 2014).

Pada klimakterium terdapat penurunan produksi estrogen dan kenaikan hormon gonadotropin. Kadar hormon gonadotropin ini terus tetap tinggi sampai kira-kira 15 tahun setelah menopause, kemudian mulai menurun. Tingginya kadar hormon gonadotropin disebabkan oleh berkurangnya produksi estrogen, sehingga negative feedback terhadap produksi gonadotropin berkurang. Peningkatan kadar FSH dan LH merangsang pembentukan stroma dari ovarium, yang mengakibatkan peningkatan kadar estron dan penurunan kadar estradiol. Tanpa sumber folikel, proporsi terbesar estrogen pada pascamenopause dari stroma ovarium dan sekresi adrenal dari androstenedion, dimana akan diaromatisasi di sirkulasi perifer (Proverawati, 2008).

Dengan berhentinya ovulasi, produksi estrogen oleh aromatisasi androgen di stroma ovarium dan di tempat-tempat ekstra gonad masih berlanjut, tanpa berlawanan dengan produksi progesteron dari korpus luteum. Kadar estradiol menurun secara signifikan karena penurunan produksi folikel pada menopause, tetapi estron yang diaromatisasi dari androstenedion yang berasal dari sumber nonfolikel, masih diproduksi dan merupakan sumber utama sirkulasi estrogen pada wanita pascamenopause (Proverawati, 2008).

Aromatisasi androgen menjadi estrogen dapat terjadi di jaringan adiposa, otot, hati, tulang, sumsum tulang, fibroblas, dan akar rambut. Karena kebanyakan konversi androgen menjadi estrogen terjadi di jaringan adiposa, sering diasumsikan bahwa wanita obesitas atau berat badan berlebih yang memiliki lebih banyak sirkulasi estrogen, seharusnya memiliki lebih sedikit keluhan vasomotor (Baziad, 2003).



**Gambar 1. Hormon gonadotropin dan estrogen dalam pramenopause dan pascamenopause (Baziad, 2003)**

#### 2.1.4 Keluhan Menopause

Fungsi ovarium yang tidak teratur dan fluktuasi kadar estrogen bukan defisiensi estrogen selama menopause menyebabkan wanita sering mengalami beberapa simptom yang secara keseluruhan disebut sebagai sindrom klimakterik. Lebih kurang 70% wanita perimenopause dan pascamenopause mengalami keluhan vasomotorik, depresif, dan keluhan psikis dan somatik lainnya. Berat atau ringannya keluhan berbeda-beda pada setiap wanita. Seiring dengan bertambahnya usia pascamenopause, disertai dengan hilangnya respon ovarium terhadap gonadotropin, simptom yang berhubungan dengan klimakterium juga semakin menurun (Proverawati, 2008). Simptom menopause tersebut berupa:

##### a. Simptom Vasomotor

Simptom vasomotor mempengaruhi sampai pada 75% wanita perimenopause. Simptom ini berakhir satu sampai dua tahun setelah menopause pada kebanyakan wanita, tetapi dapat juga berlanjut sampai sepuluh tahun atau lebih pada beberapa lainnya. Gejolak panas (hot flashes) merupakan alasan utama wanita untuk mencari pertolongan dan mendapatkan terapi hormon (Mulyati, 2006).

##### b. Keluhan Somatik

Estrogen memicu pengeluaran  $\beta$ -endorfin dari susunan saraf pusat. Kekurangan estrogen menyebabkan pengeluaran  $\beta$ -endorfin berkurang, sehingga ambang sakit juga berkurang. Oleh karena itu, tidak heran kalau wanita peri/pascamenopause sering mengeluh sakit pinggang atau mengeluh nyeri di daerah kemaluan, tulang, dan otot. Nyeri tulang dan otot merupakan keluhan yang

paling sering dikeluhkan wanita usia peri/pascamenopause. Pemberian TSH (terapi sulih hormon) dapat menghilangkan keluhan tersebut (Baziad, 2003).

Pemberian estrogen dan progesteron dapat memicu pengeluaran  $\beta$ -endorfin, dan  $\beta$ -endorfin ini dapat mengurangi aktivitas usus halus sehingga mudah terjadi obstipasi. Selain itu, stres juga dapat menimbulkan berbagai jenis keluhan. Stres meningkatkan pengeluaran  $\beta$ -endorfin, dan zat ini memicu pengeluaran ACTH.  $\beta$ -endorfin dan ACTH berasal dari precursor yang sama, yaitu, prepiomelanocortin (POMC), yang banyak ditemukan di dalam nukleus arkuatus. POMC ini merupakan suatu peptida yang membentuk  $\beta$ -endorfin di hipotalamus dan ACTH di hipofisis anterior.  $\beta$ -endorfin dapat meningkatkan nafsu makan sehingga selama pemberian TSH banyak wanita mengeluh berat badannya bertambah (Baziad, 2003).

#### **c. Keluhan Psikis**

Steroid seks sangat berperan terhadap fungsi susunan saraf pusat, terutama terhadap perilaku, suasana hati, serta fungsi kognitif dan sensorik seseorang. Dengan demikian, tidak heran bila terjadi penurunan sekresi steroid seks, timbul perubahan psikis yang berat dan perubahan fungsi kognitif. Kurangnya aliran darah ke otak menyebabkan sulit berkonsentrasi dan mudah lupa. Akibat kekurangan hormon estrogen pada wanita pascamenopause, timbullah keluhan seperti mudah tersinggung, cepat marah, dan berasa tertekan (Baziad, 2003).

#### **d. Gangguan Tidur**

Gangguan tidur paling banyak dikeluhkan wanita pascamenopause. Kurang nyenyak tidur pada malam hari menurunkan kualitas hidup wanita

tersebut. Estrogen memiliki efek terhadap kualitas tidur. Reseptor estrogen telah ditemukan di otak yang mengatur tidur. Penelitian buta ganda menunjukkan bahwa wanita yang diberi estrogen equin konjugasi memiliki periode '*rapid eye movement*' yang lebih panjang dan tidak memerlukan waktu lama untuk tidur (Baziad, 2003).

#### **e. Fungsi Kognitif dan Sensorik**

Kemampuan kognitif, ataupun kemampuan mengingat akan bertambah buruk akibat kekurangan hormon estrogen. Akibat kekurangan estrogen terjadi gangguan fungsi sel-sel saraf serta terjadi pengurangan aliran darah ke otak. Pada keadaan kekurangan estrogen jangka lama dapat menyebabkan kerusakan pada otak, yang suatu saat kelak dapat menimbulkan demensia atau penyakit alzheimer. Pada wanita yang dilakukan pengangkatan kedua ovarium pada usia muda yang menyebabkan terjadinya penurunan kadar estrogen dan androgen secara tiba-tiba, akan terjadi perburukan fungsi kognitif. Pemberian estrogen atau androgen dapat mencegah perburukan tersebut (Baziad, 2003).

#### **f. Seks dan Libido**

Semakin meningkat usia, maka makin sering dijumpai gangguan seksual pada wanita. Akibat kekurangan hormon estrogen, aliran darah ke vagina berkurang, cairan vagina berkurang, dan sel-sel epitel vagina menjadi tipis dan mudah cedera. Beberapa penelitian membuktikan bahwa kadar estrogen yang cukup merupakan faktor terpenting untuk mempertahankan kesehatan dan mencegah vagina dari kekeringan sehingga tidak lagi menimbulkan nyeri saat senggama (Baziad, 2003).

### **g. Gangguan Neurologi**

Lebih kurang sepertiga wanita menderita sakit kepala dan migrain. Pada 12% wanita keluhan tersebut muncul menjelang atau selama haid berlangsung. Ini menunjukkan adanya hubungan keluhan tersebut dengan perubahan hormonal. Pada sepertiga wanita, sakit kepala atau migrain akan membaik setelah menopause. Namun, terdapat juga wanita yang keluhan sakit kepala dan migrain justru bertambah berat setelah memasuki usia menopause. Migrain yang muncul berhubungan dengan siklus haid diduga berkaitan dengan turunnya kadar estradiol (Baziad, 2003).

### **h. Urogenital**

Alat genital wanita dan saluran kemih bagian bawah sangat dipengaruhi oleh estrogen. Keluhan genital dapat berupa iritasi, rasa panas, gatal, keputihan, nyeri, berkurangnya cairan vagina, dan dinding vagina berkerut. Keluhan pada saluran kemih berupa sering berkemih, tidak dapat menahan kencing, nyeri berkemih, sering kencing malam, dan inkontinensia (Baziad, 2003) :

#### **1. Vagina**

Pascamenopause terjadi involusi vagina dan vagina kehilangan rugae. Epitel vagina atrofi dan mudah cedera. Vaskularisasi dan aliran darah ke vagina berkurang sehingga lubrikasi berkurang yang mengakibatkan hubungan seks menjadi sakit. Atrofi vagina menimbulkan rasa panas, gatal, serta kering pada vagina. Pada ovariectomi bilateral, akibat penurunan estrogen yang begitu cepat, kelainan pada vagina terjadi begitu drastis, sedangkan pada menopause alami kelainan yang muncul biasanya tidak begitu parah. Epitel vagina bereaksi sangat

sensitif terhadap penurunan kadar estrogen. Begitu wanita memasuki usia perimenopause, pH vagina meningkat dan pascamenopause pH vagina terus meningkat hingga mencapai nilai 5-8. Vagina mudah terinfeksi dengan trikomonas, kandida albikan, stafilo dan streptokokus, serta bakteri *coli* atau *gonokokus*.

Pemberian estrogen dosis rendah saja telah dapat memiliki pengaruh terhadap epitel vagina. Estrogen membuat pH vagina rendah dan pH yang rendah ini memicu sintesis nitrit oksid (NO). NO memiliki sifat bakterisid dan baru dapat disintesis oleh vagina bila pH vagina turun di bawah 4,5.

## 2. Saluran Kemih

Kekurangan estrogen menyebabkan atrofi pada sel-sel uretra dan berkurangnya aliran darah ke jaringan. Epitel uretra dan trigonum vesika mengalami atrofi. Matrik yang terdiri dari berbagai jenis kolagen, elastin, fibronektin, dan proteoglikan juga mengalami perubahan. Akibat berkurangnya laju pergantian, pada pascamenopause terjadi peningkatan kadar kolagen dalam jaringan periuretral, sedangkan kadar proteoglikan (asam hialuronid) tidak mengalami perubahan. Perubahan-perubahan ini dan penurunan aliran darah menyebabkan berkurangnya turgor dan tonus dari otot polos uretra dan detrusor vesika sehingga mengganggu mekanisme kerja jaringan-jaringan ikat. Akibatnya, pada usia tua mudah terjadi kelemahan pada dasar panggul dan berpengaruh terhadap integritas sistem neuromuskuler.

### 3. Kulit

Estrogen mempengaruhi kulit terutama kadar kolagen, jumlah proteoglikan, dan kadar air dari kulit. Kolagen dan serat elastin berperan untuk mempertahankan stabilitas dan elastisitas kulit. Turgor kulit dapat dipertahankan oleh proteoglikan yang dapat menyimpan air dalam jumlah besar. Estrogen mempengaruhi aktivitas metabolik sel-sel epidermis dan fibroblas, serta aliran darah.

Kekurangan estrogen dapat menurunkan mitosis kulit sampai atrofi, menjadikan ketebalan kulit berkurang, menyebabkan berkurangnya sintesis kolagen, dan meningkatkan penghancuran kolagen. Perubahan pada kulit yang disebabkan oleh kekurangan estrogen dapat menyebabkan perburukan sistem pertahanan kulit sehingga mudah terkena penyakit kulit (dermatosis). Kejadian psoriasis dan eksema meningkat pada usia perimenopause.

### 4. Rambut

Pascamenopause terjadi perubahan terhadap pertumbuhan rambut, yaitu rambut pubis, ketiak, serta rambut di kepala menjadi tipis. Rambut di kepala rontok. Selain itu, estrogen meningkatkan aktivitas enzim tirosinase yang mengkatalisasi sintesis melanin. Oleh sebab itu, kekurangan estrogen dapat menyebabkan aktivitas tirosinase menurun sehingga sintesis melanin berkurang yang selanjutnya menimbulkan ubanan pada rambut.

## 5. Otot dan Sendi

Banyak wanita menopause mengeluh nyeri otot dan sendi. Pemeriksaan radiologik umumnya tidak ditemukan kelainan. Sebagian wanita, nyeri sendi erat kaitannya dengan perubahan hormonal yang terjadi. Pemberian TSH dapat mengurangi keluhan-keluhan tersebut. Hal ini terjadi akibat estrogen meningkatkan aliran darah dan sintesis kolagen. Timbulnya osteoartrosis dan osteoarthritis dapat dipicu oleh kekurangan estrogen, karena kekurangan estrogen menyebabkan kerusakan matrik kolagen dan dengan sendirinya pula tulang rawan ikut rusak. Kejadiannya meningkat dengan meningkatnya usia.

## 6. Payudara

Payudara merupakan organ sasaran utama bagi estrogen dan progesteron. Kekurangan estrogen mengakibatkan involusi payudara. Pada pascamenopause, payudara mengalami atrofi, terjadi pelebaran saluran air susu, dan fibrotik. Saluran air susu yang melebar ini berisi cairan, salurannya menjadi lebar, timbul laserasi, dan payudara terasa sakit.

### **2.1.5 Terapi**

Wanita menopause akan kekurangan hormon utamanya hormon estrogen sehingga timbul beberapa gejala panas seperti rasa panas beberapa bagian tubuh di paha dan kaki, perasaan sakit ketika melakukan hubungan seks dan berkurangnya kepadatan tulang, kelainan tersebut dapat dibantu dengan pemberian estrogen. Pemberian hormon estrogen dapat berbentuk tablet, obat hisap atau suntikan (Kasdu, 2004).

Menopause sendiri adalah bagian yang normal dari perjalanan hidup seorang wanita dan bukan merupakan penyakit yang perlu diterapi. Bagaimanapun juga, terapi dimungkinkan apabila gejala dari menopause mengganggu atau bertambah parah (Emmie, 2007).

Salah satu terapi yang disarankan adalah *hormone replacement therapy* atau terapi sulih hormon (TSH). Melalui terapi ini hormon di dalam tubuh distabilkan kembali dengan konsumsi obat-obatan yang mengandung estrogen atau progesteron, atau kombinasi keduanya. Pada TSH, pasien diberi hormon estradion yang bekerja seperti hormon estrogen di dalam tubuh. Efeknya cukup signifikan. Berbagai gangguan di masa menopause akan berkurang, bahkan haid pun bisa keluar lagi. Namun, banyak wanita yang enggan melakukan TSH karena takut akan risiko kanker payudara atau endometriosis, dengan terapi jangka panjang. Selain itu, TSH pun relatif mahal. Adanya kecemasan akan TSH inilah yang mendorong berbagai pihak untuk mencari alternatif yang lebih 'aman' (Roitz, 1993).

Ketika masuk ke dalam fase menopause, apabila gejala pada saat menopause semakin mengganggu maka dapat disarankan untuk terapi hormonal menggunakan hormon estrogen dan progesterone. Terapi hormonal ini dapat mengurangi gejala yang terjadi di masa menopause. Terapi hormonal tersedia dalam berbagai macam bentuk, diantaranya adalah tablet atau patch yang ditempelkan ke kulit, *Hormon Replacement Therapy* (HRT), dan terapi hormonal lokal (vagina). Terapi hormonal dapat mengandung estrogen saja, progesterone saja, testosterone saja, atau kombinasi estrogen-progesteron. Terapi hormonal

efektif untuk mengurangi gejala hot flashes dan kekeringan pada vagina. Bagaimanapun juga, terapi hormonal tidak dapat memperbaiki mood maupun gangguan tidur dalam waktu singkat apabila sumber masalahnya tidak diatasi terlebih dahulu. Terapi hormonal dilakukan dalam waktu 6 bulan sampai 1 tahun untuk mengurangi hot flashes (Emmie, 2007).

TSH atau HRT (*Hormon Replacement Therapy*) merupakan pilihan untuk mengurangi keluhan pada wanita yang muncul akibat menopause. HRT adalah pemberian terapi penggantian hormon untuk menggantikan hormon yang kurang kadarnya karena tidak direproduksi secukupnya lagi akibat kemunduran fungsi organ-organ endokrin hormon (Kasdu, 2004).

TSH atau HRT (*Hormon Replacement Therapy*) merupakan pilihan untuk mengurangi keluhan pada wanita dengan keluhan atau sindroma menopause dalam masa premenopause dan postmenopaus. Selain itu, TSH juga berguna untuk mencegah berbagai keluhan yang muncul akibat menopause, seperti vagina yang kering, dan gangguan pada saluran kandung kemih. Penggunaan TSH juga dapat mencegah perkembangan penyakit akibat dari kehilangan hormon estrogen, seperti osteoporosis dan jantung (Kasdu, 2004).

Menurut Roitz (1993), Terapi hormonal diketahui dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Risiko tersebut meningkat dengan semakin lama pemakaian *Hormon Replacement Therapy* (HRT) dan dapat dideteksi dalam 1-2 tahun pemakaian terapi hormonal. Risiko tersebut menurun ketika terapi hormonal dihentikan dan membutuhkan waktu sekitar 5 tahun untuk penurunan risiko kembali seperti semula. Terapi hormonal kombinasi juga dikatakan dapat

meningkatkan risiko serangan jantung dan stroke. Terapi hormonal dengan menggunakan estrogen saja berkaitan dengan peningkatan risiko kanker endometrium.

Terapi sulih hormon merupakan pilihan untuk mengurangi keluhan pada wanita dengan keluhan sindroma menopause. Terapi sulih hormon juga dapat mencegah berbagai keluhan yang muncul akibat menopause, vagina kering, dan gangguan pada saluran kandung kemih. Penggunaan terapi sulih hormon juga dapat mencegah perkembangan penyakit akibat dari penurunan hormon estrogen seperti osteoporosis dan jantung koroner. Dengan demikian pemberian terapi sulih hormon, kualitas hidup dapat ditingkatkan sehingga memberikan kesempatan untuk hidup nyaman secara fisiologis maupun psikologis (Kasdu, 2004).

## **2.2 Tinjauan Tentang Fitoestrogen**

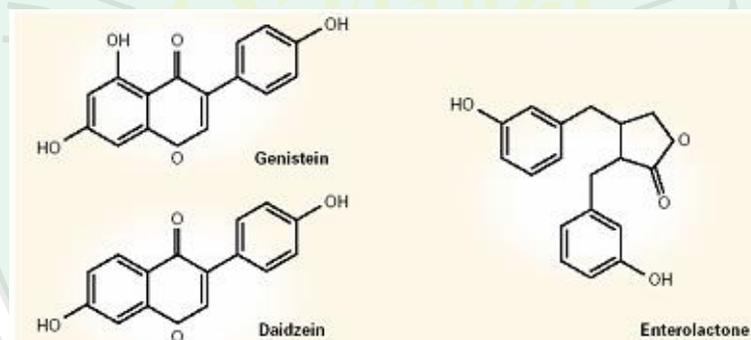
### **2.2.1 Fitoestrogen**

Kata fitoestrogen atau phytoestrogen berasal dari kata "phyto" yang berarti tanaman, dan "estrogen" yang merupakan hormon alami pada wanita yang mempengaruhi organ reproduksi. Dengan demikian, fitoestrogen dapat diartikan sebagai senyawa alami dari tanaman yang mampu mempengaruhi aktivitas estrogenik tubuh. Secara kimiawi, senyawa fitoestrogenik memang tidak identik dengan hormon estrogen endogen. Namun demikian, senyawa fitoestrogen dapat mengisi situs reseptor estrogen yang kosong dan menghasilkan efek estrogenik yang mirip dengan estrogen endogen, meskipun intensitasnya lebih ringan (Endang, 2002).

Fitoestrogen adalah zat yang terdapat pada tumbuhan dan memiliki struktur kimia serta fungsi menyerupai estrogen. Dikarenakan senyawa ini alami, efektif, murah, aman serta memiliki fungsi menyerupai estrogen. Terdapat beberapa jenis fitoestrogen, diantaranya adalah (Bustamam, 2008):

### 1. Isoflavon

Senyawa ini terdiri dari genestein dan daidzein. Genestein dibentuk dari biochanin A dan dimetabolisme menjadi p-etilfenol estrogen inaktif, sedangkan daidzein dibentuk dari formononetin oleh enzim hidrolitik bakteri di lumen usus dan dimetabolisme menjadi equol dan 0-desmetilangolesin (O-DMA). Senyawa isoflavon ini terutama ditemukan pada kacang kedelai, buncis dan kacang.



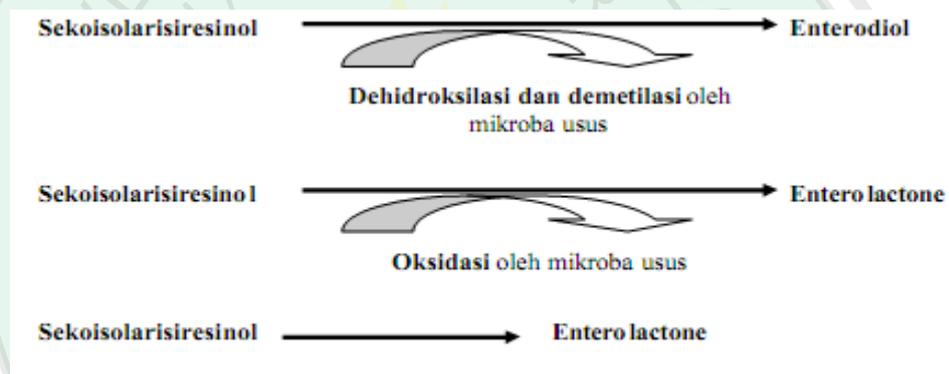
**Gambar 2: Struktur Kimia dari Fitoestrogen (Penool, 2001).**

Daidzein dibentuk dari formononetin oleh enzim hidrolitik bakteri lumen usus dan dimetabolisme menjadi equol dan O-desmetilangolesin (O-DMA). Sedangkan genestein dibentuk dari biochamin A dan dimetabolisme menjadi p-etilfenol estrogen inaktif.



## 2. Lignan

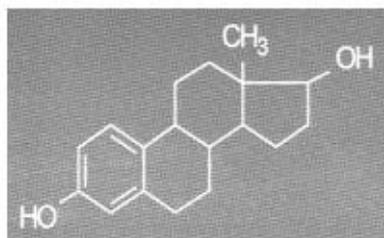
Enterodiol dan Enterolactone merupakan hasil metabolisme dari lignan tumbuh-tumbuhan yaitu Matairesinol dan Sekoisolarisiresinol. Enterodiol dibentuk dengan cara dehidroksilasi dan demetilasi sekoisolarisiresinol oleh mikroflora usus, sedangkan enterolactone selain dibentuk dari matairesinol juga dibentuk dengan oksidasi sekoisolarisiresinol oleh mikroflora lumen usus.



Lignan ditemukan dalam padi-padian dan sereal, gandum, wijen, sayuran seperti bawang putih, brokoli, wortel, dan buah-buahan.

## 3. Kumestan

Senyawa ini banyak ditemukan pada kecambah, kacang-kacangan dan biji bunga matahari. Struktur kimiawinya yang paling mirip estrogen adalah isoflavones.



Gambar 3: 17  $\beta$  estradiol (Penooil, 2001)

### 2.2.2 Mekanisme

Di dalam tubuh terdapat estrogen alami, yaitu estradiol, estron, dan estriol. Estradiol disintesis oleh sel theca dan granulosa ovarium, sedangkan estron dan estriol disintesis di hati. Estradiol yang disekresi ke dalam darah akan berikatan dengan globulin dan albumin atau berada dalam bentuk bebas yang kemudian akan berikatan dengan reseptor estrogen. Terdapat dua sub tipe reseptor estrogen (Buatamam, 2008), yaitu:

- a. Reseptor  $\alpha$  : terdapat banyak pada saluran reproduksi wanita diantaranya adalah uterus, vagina, ovarium dan juga di kelenjar mammae, hipotalamus, sel-sel endotel dan otot polos vaskular.
- b. Reseptor  $\beta$  : terletak menyebar yakni terdapat di ginjal, tulang, mukosa, otak dan pembuluh darah.

Oleh karena mempunyai struktur yang menyerupai estrogen, mekanisme kerja dan efek fitoestrogen sama dengan estrogen. Fitoestrogen memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor  $\beta$ , tetapi memiliki efek estrogenik yang lemah (kemampuan untuk tetap berikatan pada reseptor estrogen dan menimbulkan respons) 1/100 lebih kecil daripada estrogen endogen (Barret, 1996).

Sifat fitoestrogen adalah paradoks, artinya mempunyai efek estrogenik dan antiestrogenik. Ketika tubuh kekurangan estrogen, fitoestrogen mampu berikatan dengan reseptor estrogen sehingga akan menimbulkan efek estrogenik. Namun, ketika tubuh memiliki kadar estrogen yang tinggi, fitoestrogen akan

cenderung berefek antagonis estrogen (Zhang, Li, Wan, Helferich, & Wong, 2009).

Menurut Whitten and Pattisaul (2001) dalam jurnalnya (Sitasiwi, 2000), Fitoestrogen merupakan suatu senyawa yang bersifat estrogenik yang berasal dari tumbuhan. Fitoestrogen dapat digolongkan menjadi isoflavonoid dan lignan. Isoflavonoid terdapat dalam legume, khususnya pada kedelai, semua olahan padi, kentang, buah dan sayur, sedangkan lignan merupakan komponen minor dinding sel, serat pada biji, buah, sayur, padi, dan kacang-kacangan. Isoflavonoid dibagi menjadi tiga kelompok yaitu isoflavon, isoflavon dan coumestran, genistein dan daidzein merupakan contoh isoflavon, sedangkan equol termasuk isoflavon dan coumestral termasuk dalam coumestran. Coumestran terdapat dalam biji bunga matahari dan kacang-kacangan.

Fitoestrogen memiliki dua gugus hidroksil (OH) yang berjarak 11,0-11,5 Å pada intinya, sama persis dengan estrogen. Jarak 11 Å dan gugus OH inilah yang menjadi struktur pokok suatu substrat agar mempunyai efek estrogenik, sehingga mampu berikatan dengan reseptor estrogen (Achadit, 2003). Penelitian menggunakan mencit yang diovarektomi kemudian diberi fitoestrogen menunjukkan aktivitas proliferasi sel-sel endometrium (Haibin *et al.*, 2005). Penelitian tersebut membuktikan kemampuan fitoestrogen untuk berikatan dengan reseptor estrogen pada jaringan. Namun, potensi fitoestrogen diketahui lebih kecil (0,01-0,001) dari potensi estrogen alami (Murkies *et al.*, 1998, Winarsi, 2005).

Struktur kimia fitoestrogen memiliki kemiripan dengan struktur kimia estrogen pada mamalia. Cincin fenolat pada isoflavon merupakan struktur penting pada sebagian besar komponen isoflavon yang berfungsi untuk berikatan dengan reseptor (Winarsi, 2005). Struktur equol apabila ditumpangkan pada struktur estrogen maka jarak antara gugus hidroksil keduanya sangat identik, oleh sebab itu fitoestrogen mampu berikatan dengan reseptor estrogen (RE) (Winarsi, 2005). Fitoestrogen merupakan kompetitor aktif untuk reseptor estrogen, terutama reseptor  $\beta$  (Whitten dan Pattisaul, 2001).

Paparan fitoestrogen dalam bentuk isoflavon terbukti mempengaruhi struktur organ reproduksi. Hasil penelitian Awoniyi *et al.*, (1998) menunjukkan bahwa paparan genistein dengan dosis 50 mg/hari pada tikus sejak hari ke-17 kebuntingan sampai berakhirnya masa laktasi (21 hari *postpartum*) dapat menurunkan berat ovarium dan uterus serta kadar estradiol dalam serum. Hal tersebut dapat terjadi karena dalam organ reproduksi memiliki reseptor estrogen.

Fenomena ini sangat menguntungkan, karena dengan mengonsumsi senyawa fitoestrogen maka estrogenik efek bagi wanita menopause dapat dikembalikan menjadi lebih baik dan mendekati normal. Seperti diketahui bahwa pada wanita menopause kandungan estrogen dalam tubuh menurun dan estrogenik efek menjadi berkurang. Salah satu yang tidak disukai pada kasus menopause adalah kulit menjadi keriput, kering, kelihatan tua disertai emosi yang tidak stabil serta timbulnya kerapuhan tulang atau osteoporosis. Untuk mengurangi gejala tidak menyenangkan tersebut, maka salah satu terapinya dengan memberikan

hormon estrogen dari luar atau sering disebut sebagai *hormone replacement therapy* (Endang, 2002).

Namun pemberian hormon estrogen dari luar haruslah dikontrol secara ketat. Karena peningkatan kadar hormon estrogenik yang berlebihan (estrogen-dominan) dapat memacu timbulnya menstruasi yang tidak teratur dan endometosis atau kanker rahim. Pada kasus estrogen-dominan, pemberian fitoestrogen boleh jadi merupakan alternatif yang baik. Karena fitoestrogen ini dapat bersaing dengan estrogen endogen di dalam tubuh dalam menduduki reseptor estrogen. Hal ini dapat membantu mengurangi efek estrogenik keseluruhan dalam tubuh, karena efek dari fitoestrogen cenderung lebih ringan daripada estrogen endogen (Kasdu, 2004).

Dari hasil isolasi dan identifikasi struktur, diketahui bahwa terdapat empat senyawa yang tergolong fitoestrogen yaitu daidzein, *daidzein-7-O- $\beta$ -glukopiranososa*, *5-hydroxy-daidzein-7-O- $\beta$ -glucopyranose* dan *(8,9)-furanlyl-pterocarpin-3-ol*. Daidzein dan derivat daidzein dalam bengkoang juga banyak ditemukan dalam kedelai dengan konsentrasi yang hampir berimbang. Keempat senyawa yang ditemukan diyakini sebagai senyawa kunci yang dapat mempengaruhi estrogen reseptor. Sifat ini tidak ditemukan pada penggunaan hormon estrogen untuk mengoreksi kekurangan estrogen endogen. Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pemakaian fitoestrogen mampu mengoreksi kekurangan estrogen endogen dengan banyak keuntungan yaitu mampu mencegah risiko kanker payudara karena efek estrogenik yang ditimbulkan lebih ringan dari

estrogen serta mampu mencegah osteoporosis karena dapat meningkatkan kepadatan tulang (Endang, 2002).

## 2.3 Tinjauan Tanaman Katuk

### 2.3.1 Klasifikasi ilmiah

Menurut Aspan (2008), klasifikasi tanaman katuk adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae  
Divisi : Magnoliophyta  
Class : Magnoliopsida  
Ordo : Malpighiales  
Famili : Phyllanthaceae  
Genus : *Sauropus*  
Spesies : *Sauropus androgynus*

### 2.3.2 Morfologi

Tanaman yang digunakan pada penelitian ini adalah katuk. Katuk adalah sejenis sayuran daun. Tanaman dengan nama latin *Sauropus androgynus* termasuk famili Euphorbiaceae. Begitu populernya, tiap daerah punya sebutan bagi daun patuk memata (Melayu), simani (Minangkabau), katuk (Sunda), kebing dan katukan (Jawa), serta kerakur (Madura). Tanaman katuk ini tumbuh di berbagai daerah di India, Malaysia, dan Indonesia. Di Indonesia, katuk tumbuh di dataran dengan ketinggian 2.100 meter di atas permukaan laut (mdpl). Bentuknya perdu dan bisa mencapai tinggi 2-3 meter, dengan cabang-cabang yang cukup lunak (Shalihah, 2008).

Manusia diberikan akal pikiran oleh Allah agar dapat berfikir tentang penciptaan-Nya dan dapat menjalankan amanah Allah sebagai hamba-Nya. Segala sesuatu yang ada dimuka bumi dapat dimanfaatkan dan dipelihara untuk

kemaslahatan umat manusia misalnya tumbuh-tumbuhan. Manfaat dari tumbuh-tumbuhan adalah salah satunya sebagai obat yang dapat menyembuhkan penyakit yang dialami oleh manusia sebagaimana yang difirmankan oleh Allah dalam al-Quran al-An'aam 141 sebagaimana berikut:

وَهُوَ الَّذِي أَنْشَأَ جَنَّاتٍ مَّعْرُوشَاتٍ وَغَيْرِ مَعْرُوشَاتٍ وَالنَّخْلَ وَالزَّرْعَ مُخْتَلِفًا أُكْلُهُ  
وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَانَ مُتَشَابِهًا وَغَيْرَ مُتَشَابِهٍ ۚ كُلُوا مِنْ ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَءَاتُوا حَقَّهُ يَوْمَ  
حَصَادِهِ ۗ وَلَا تُسْرِفُوا ۚ إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ ﴿١٤١﴾

*Dan Dialah yang menjadikan kebun-kebon yang berjunjung dan yang tidak berjunjung, pohon korma, tanam-tanaman yang bermacam-macam buahnya, zaitun dan delima yang serupa (bentuk dan warnanya) dan tidak sama (rasanya). Makanlah dari buahnya (yang bermacam-macam itu) bila dia berbuah, dan tunaikanlah haknya di hari memetik hasilnya (dengan disedekahkan kepada fakir miskin); dan janganlah kamu berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang yang berlebih-lebihan (QS. al-An'aam: 141).*

Ayat di atas menjelaskan bahwa makna dari (bentuk dan warnanya). Tumbuhan yang Allah ciptakan berbagai macam bentuk dan ukurannya. Manusia yang diberi akal oleh Allah SWT bisa mengetahui segala nama tumbuhan yang diciptakan sesuai dengan jenis bentuk dan warnanya. Semuanya mengandung manfaat sehingga dunia ilmu fitofarmaka (tumbuhan obat) dapat dikembangkan seiring perkembangan ilmu pengetahuan saat ini serta dapat dibuat sesuai kebutuhan manusia. Bukti-bukti kekuasaan Allah yang berupa akal pikiran dapat membawa kita agar dapat mengembangkan khasanah ilmu dan pengetahuan sehingga melahirkan orang-orang yang senantiasa merenung dan berfikir yang pada akhirnya akan memunculkan rasa keimanan melalui proses berfikir dengan menelaah ke Maha Besar Allah.

Daun katuk tersusun selang-seling pada satu tangkai, berbentuk lonjong sampai bundar dengan panjang 2,5 cm dan lebar 1,25 – 3 cm. Bunga daun katuk berbentuk tunggal berkelompok tiga. Buah bertangkai panjang 1,25 cm. Tanaman ini dapat diperbanyak dengan stek dari batang yang sudah berkayu. Zat dan senyawa yang terkandung di dalamnya mencakup protein, lemak, kalsium, fosfor, besi, vitamin (A, B, C), pirolidinon, dan metil piroglutamat serta p-dodesilfenol sebagai komponen minor. Selain itu terkandung pula energi, hidrat arang, serat, abu, kalsium, karoten, dan air (Shalihah, 2008).

Katuk (*Sauropus androgynus*) merupakan tumbuhan sayuran yang banyak terdapat di Asia Tenggara. Tumbuhan ini dalam beberapa bahasa dikenali sebagai, cekur manis (bahasa Melayu). Daun katuk merupakan sayuran yang dikenal memiliki khasiat memperlancar aliran air susu ibu (ASI). Semak, tinggi dua sampai tiga meter, tumbuh di dataran rendah hingga 1.300 di atas permukaan laut. Daun kecil, berwarna hijau gelap dengan panjang 5 sampai 6 cm. Bunganya berwarna merah gelap atau kuning dengan bercak merah gelap dan berbunga sepanjang tahun (Kristiana, 2005).

### **2.3.3 Kegunaan**

Di Indonesia, daun katuk umumnya dimanfaatkan untuk melancarkan air susu ibu. Daun ini sudah diproduksi sebagai sediaan fitofarmaka yang berkhasiat untuk melancarkan ASI. Setidaknya sepuluh produk pelancar ASI yang mengandung daun katuk telah beredar di Indonesia sejak tahun 2000. Selain itu, konsumsi sayur katuk oleh ibu menyusui dapat memperlama waktu menyusui bayi perempuan secara nyata dan untuk bayi pria hanya meningkatkan frekuensi dan

lama menyusui. Namun demikian, penelitian terhadap efek samping penggunaan daun katuk sebagai pelancar ASI ini masih belum pernah dilakukan di Indonesia, sehingga belum teruji 100 persen keamanannya (Shalihah, 2008).

Menurut Deddy (2008), Daun katuk dapat mengandung hampir 7% protein dan serat kasar sampai 19%. Daun ini kaya vitamin K, selain pro-vitamin A (beta-karotena), B, dan C. Mineral yang dikandungnya adalah kalsium (hingga 2,8%), besi, kalium, fosfor, dan magnesium. Warna daunnya hijau gelap karena kadar klorofil yang tinggi. Daun katuk dapat diolah seperti kangkung atau daun bayam. Ibu-ibu menyusui diketahui mengonsumsi daunnya untuk memperlancar keluarnya ASI. Perlu diketahui, daun katuk mengandung papaverina, suatu alkaloid yang juga terdapat pada candu (opium). Konsumsi berlebihan dapat menyebabkan efek samping seperti keracunan papaverin.

Berhubung katuk merupakan satu-satunya tanaman lokal yang memiliki kadar klorofil tinggi, maka di dalamnya terkandung antioksidan dalam jumlah besar yang sangat bermanfaat untuk mencegah radikal bebas dan mencegah penuaan dini. Daun katuk juga berkhasiat untuk menanggulangi penyakit kurang darah (anemia), meningkatkan efisiensi absorpsi saluran pencernaan, mencegah kelelahan, dan menghambat terjadinya penyakit kronis pembuluh darah (Kristiana, 2005).

Beberapa manfaat daun katuk lainnya di antaranya (Shalihah, 2008) :

1. Membangkitkan vitalitas seks serta meningkatkan kualitas dan jumlah sperma, karena kaya senyawa fitokimia.

2. Mencegah osteoporosis, karena mengandung banyak kalsium yang dibutuhkan tubuh untuk menjaga kepadatan tulang.

Disarankan untuk merebus dan menumis daun katuk terlebih dahulu sebelum dikonsumsi. Ini terutama untuk menghilangkan sifat racun (antiprotozoa) pada daun katuk. Yang perlu diperhatikan, mengonsumsi daun katuk dalam jumlah banyak maupun dalam kondisi mentah dapat mengakibatkan berbagai efek samping yang buruk bagi tubuh. Selain mengganggu penyerapan kalsium dan fosfor, bahkan dapat mengakibatkan gejala sulit tidur, tidak enak makan, dan sesak nafas (Kristiana, 2005).



**Gambar 4. Tanaman Daun Katuk (Shalihah (2008))**

### **2.3.4 Senyawa Aktif Daun Katuk**

#### **2.3.4.1 Flavonoid**

Flavonoid adalah suatu senyawa fenol yang banyak ditemukan di alam, berupa zat warna merah, ungu, biru, dan kuning yang ditemukan dalam tumbuhan-tumbuhan. Karena jumlahnya yang banyak dalam tumbuhan, flavonoid lebih banyak dikonsumsi yaitu rata-rata 1 gram/hari melalui makanan. Jumlah ini lebih tinggi dibandingkan dengan fitokimia maupun antioksidan lainnya seperti betakaroten, vitamin C dan vitamin E yang kurang dari 100 mg/hari melalui makanan (Winarsi, 2015).

Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, di mana terdapat dua cincin benzena (rantai A dan B) yang terikat pada rantai tiga carbon linear (C6-C3-C6), biasanya membentuk inti oksigen heterosiklik yang disebut flavan (rantai C). Berdasarkan strukturnya, terutama posisi rantai C, flavonoid dibagi menjadi subkelas flavonol, flavon, flavanon,, flavanol atau flavan-3-olis, isoflavon, dan antosianin (Subekti, 2007).

Isoflavon adalah senyawa flavonoid yang merupakan salah satu anggota senyawa fitoestrogen. Flavonoid merupakan sekelompok besar senyawa polifenol tanaman, yang tersebar luas dalam berbagai bahan makanan dan konsentrasi. Isoflavon sendiri memiliki empat jenis yang paling aktif yaitu daidzein, biochanin A, formononetin, dan genestein (Badziad, 2003).

Daidzein mempunyai efek pada epitel uterus sehingga terjadi proliferasi dan kornifikasi sel epitel serta dapat mengoptimalkan sekresi kadar estrogen. Daidzein sebagai salah satu senyawa isoflavon mempunyai efek untuk meningkatkan berat uterus dengan menstimulasi penebalan endometrium uterus (Santell *et al.*, (1997) dalam Primiani, 2013). Sesuai dengan pendapat Guyton (2007) estrogen menyebabkan proliferasi nyata pada uterus, fitoestrogen dalam dosis tertentu menyebabkan peningkatan berat uterus.

## 2.4 Tinjauan Tentang Uterus

### 2.4.1 Anatomi Uterus

Uterus adalah organ yang terdiri atas suatu badan (korpus), yang terletak di atas penyempitan rongga uterus (orifisium internum uteri), dan suatu struktur silindris di bawah yaitu serviks, yang terletak di bawah rongga uterus. Uterus adalah organ yang memiliki otot yang kuat dengan ukuran panjang 7 cm, lebar 4 cm, dan ketebalan 2,5 cm (Junquera, 2007). Pada setiap sisi dari uterus terdapat dua buah ligamentum broad yang terletak diantara rektum dan kandung kemih, ligamentum tersebut menyangga uterus sehingga posisi uterus dapat bertahan dengan baik. Bagian korpus atau badan hampir seluruhnya berbentuk datar pada permukaan anterior, dan terdiri dari bagian yang cembung pada bagian posterior. Pada bagian atas korpus, terdapat bagian berbentuk bulat yang melintang di atas tuba uterina disebut fundus. Serviks berada pada bagian yang lebih bawah, dan dipisahkan dengan korpus oleh isthmus (Junqueera, 2007). Sebelum masa pubertas, rasio perbandingan panjang serviks dan korpus kurang lebih sebanding, namun setelah pubertas, rasio perbandingannya menjadi 2:1 dan 3:1 (Frank and Lin, 2002).

Salah satu organ reproduksi betina yang berfungsi sebagai penerima dan tempat perkembangan ovum yang telah dibuahi adalah uterus. Dinding uterus terdiri dari tiga lapisan utama, yaitu lapisan paling dalam yang disebut endometrium, miometrium merupakan lapisan tengah dan perimetrium yang merupakan lapisan terluar (Burkitt *et al.*, 1993).

Pada masa kehamilan uterus akan membesar pada bulan-bulan pertama dibawah pengaruh estrogen dan progesterone yang kadarnya meningkat. Pembesaran ini pada dasarnya disebabkan oleh hipertropi otot polos uterus, disamping itu serabut-serabut kolagen yang ada menjadi higroskopik akibat meningkatnya kadar estrogen sehingga uterus dapat mengikuti pertumbuhan janin (Guyton, 2007).

#### **2.4.2 Pembagian Uterus**

Pembagian Uterus dibagi menjadi 3 bagian, yaitu (Junqueera, 2007):

- a. Fundus Uteri (dasar rahim) : bagian uterus yang proksimal yang terletak antara kedua pangkal saluran telur.
- b. Korpus Uteri : Bagian uterus yang membesar pada kehamilan. Korpus uteri mempunyai fungsi utama sebagai tempat janin berkembang. Rongga yang terdapat pada korpus uteri disebut kavum uteri atau rongga rahim.
- c. Serviks Uteri : Ujung serviks yang menuju puncak vagina disebut porcio, hubungan antara kavum uteri dan kanalis servikalis disebut ostium uteri yaitu bagian serviks yang ada di atas vagina.

#### **2.4.3 Pembagian Dinding Uterus**

Pembagian dinding uterus dibagi menjadi 3 bagian, yaitu (Junqueera, 2007) :

##### **a. Endometrium**

Endometrium di korpus uteri dan endoserviks di serviks uteri. Endometrium terdiri atas epitel kubik, kelenjar-kelenjar, dan jaringan dengan banyak pembuluh-pembuluh darah yang berlekuk-lekuk. Dalam masa haid endometrium untuk

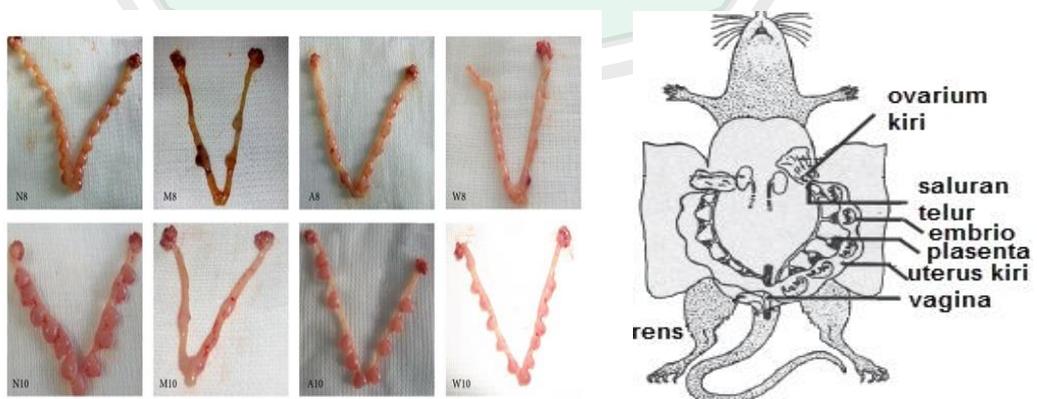
sebagian besar dilepaskan, untuk kemudian tumbuh menebal dalam masa reproduksi pada kehamilan dan pembuluh darah bertambah banyak yang diperlukan untuk memberi makanan pada janin.

Lepasnya lapisan endometrial pada manusia disebabkan oleh menstruasi.

Fungsi rahim adalah (Lauralee, 2001) :

1. Tempat terjadinya menstruasi.
2. Tempat dimana ovum yang telah dibuahi tertanam (implantasi) dan berkembang menjadi janin.
3. Mengeluarkan janin selama persalinan.

Menurut Guyton (1997), Pada salah satu ujung rahim adalah serviks, yang membuka ke dalam vagina. Pada ujung yang lain, uterus terhubung ke saluran tuba. Ada dua saluran tuba, yang masing-masing terhubung ke salah satu dari dua indung telur. Selama ovulasi, yang terjadi sebulan sekali pada manusia perempuan, perjalanan ovum dari ovarium ke tuba falopi dan ke dalam rahim. Ovum biasanya disebut “telur” dalam pembicaraan biasa. Selama ovulasi, jika sperma mencapai sel telur di dalam rahim, kehamilan dapat terjadi.



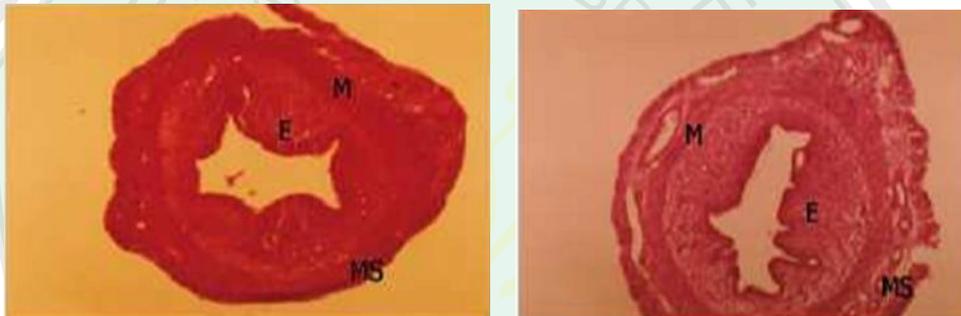
**Gambar 3. Struktur Uterus Tikus (Junqueera, 2007)**

Lapisan endometrium merupakan lapisan yang responsif terhadap perubahan hormon reproduksi, sehingga perubahan lapisan ini bervariasi sepanjang siklus estrus dan dapat dijadikan indikator terjadinya fluktuasi hormon yang sedang terjadi pada hewan tersebut. Lapisan endometrium uterus merupakan lapisan yang terdiri dari tiga daerah fungsional, yaitu stratum basalis, stratum spongiosum dan stratum kompakum. Stratum spongiosum dan kompakum disebut juga stratum fungsional. Stratum fungsional dilapisi oleh epitel berbentuk kubus selapis tunggal. Stratum fungsional dapat mengalami degenerasi sebagian atau seluruhnya secara periodik selama siklus estrus sedangkan stratum basalis relatif tetap dan bertindak sebagai pembentuk stratum fungsional yang mengalami degenerasi (Burkitt *et al.*, 1993).

Menurut Harrison *et al.*, (1999) dalam Primiani (2013) Endometrium terdiri atas epitel siliata dan non siliata serta lamina propria atau stroma endometrialis yang mengandung kelenjar-kelenjar (glandula uterina) tubuler sederhana kadang-kadang bercabang pada bagian dalamnya (dekat endometrium). Pemberian daidzein sebagai senyawa fitoestrogen dapat meningkatkan sekresi hormon estrogen, selanjutnya dapat menyebabkan peningkatan proliferasi endometrium dan penggantian sel-sel epitel untuk menutupi permukaan mukosa. Fitoestrogen memiliki struktur mirip dengan estradiol dapat menduduki reseptor estrogen dan mampu menimbulkan efek seperti estrogen endogenous sendiri.

Endometrium uterus dilengkapi dengan kelenjar dan pembuluh darah. Kelenjar endometrium merupakan kelenjar yang tersusun atas epitel kolumnar dengan nuklei di bagian bawah. Kelenjar ini melebar dan terbuka pada permukaan

endometrium. Pembuluh darah yang terdapat dalam endometrium terdiri dari dua bentuk pembuluh darah, yaitu spiral dan lurus. Kelenjar maupun pembuluh darah mengalami perubahan struktur sepanjang siklus estrus. Peningkatan hormon estrogen yang terjadi dari fase proestrus sampai fase estrus menyebabkan pertumbuhan serta percabangan kelenjar, sedangkan kenaikan progesteron setelah fase estrus menyebabkan peningkatan aktivitas sekresi kelenjar endometrium. Perkembangan struktur kelenjar sepanjang siklus estrus berjalan seiring dengan pertambahan tebal endometrium uterus (Burkitt *et al.*, 1993)



**Gambar 5. Histologi Endometrium pada tikus (Agustini, 2007)**

Menurut Hikmah (2014) adalah Kandungan isoflavon yang terdapat pada fitoestrogen dapat memberikan efek estrogenik dan mampu memperbaiki tebal endometrium. Proses ini melalui mekanisme seperti yang dijelaskan oleh Cooke, *et al* (1998) yakni dengan cara fitoestrogen akan berikatan dengan reseptor hormon pada sel target sehingga mampu mengubah konformasi reseptor hormon. Perubahan konformasi ini menyebabkan kompleks fitoestrogen-reseptor menjadi aktif sehingga mampu berikatan dengan tempat pengikatan (*site binding*) pada rantai DNA, khususnya pada sisi akseptor. Interaksi antara kompleks fitoestrogen-reseptor dengan sisi akseptor DNA menyebabkan ekspresi gen menjadi meningkat. Ekspresi gen ini dikatalisis oleh enzim RNA polymerase yang

menyebabkan peningkatan mRNA. Pada sisi lain sintesis tRNA juga akan meningkat sehingga pada akhirnya sintesis materi sel menjadi meningkat yang mendukung aktivitas proliferasi sel.

Menurut Partodiharjo (1992), menyatakan bahwa beberapa senyawa organik seperti kelompok isoflavon mempunyai struktur kimiawi yang tidak steroid namun efek biologiknya seperti steroid yakni bersifat estrogenik. Pengaruh aktivitas estrogenik pada uterus sangat nyata terlihat pada bertambahnya beratnya jaringan. Pertambahan berat ini disebabkan oleh adanya pertumbuhan jaringan terutama oleh adanya proses *hypertrophy* dan *hyperlasia* dari endometrium.

Cara kerja fitoestrogen meniru aktivitas hormon estrogen dalam tubuh. Estrogen adalah hormon yang berfungsi sebagai molekul sinyal. Prosesnya dimulai dari masuknya molekul estrogen melalui darah ke dalam sel dari bermacam-macam jaringan target estrogen. Di dalam sel, molekul estrogen mencari reseptor estrogen (RE) untuk berintegrasi. RE mengandung tempat spesifik dimana hanya estrogen atau molekul lain yang berhubungan erat seperti fitoestrogen dapat mengikatnya. Sekali berada intraseluler, molekul estrogen mengikat reseptor protein dan membentuk suatu ikatan *ligand hormone receptor complex* (ligand adalah molekul yang mengikat protein pada tempat spesifik). Peristiwa ini dimungkinkan karena molekul estrogen dan reseptornya mempunyai bentuk sama untuk berikatan. Ikatan tersebut memicu proses seluler yang spesifik, “menghidupkan” gen spesifik. Gen ini akan memicu pembentukan protein untuk metabolisme sel. Salah satu responnya, yaitu perkembangan uterus untuk

persiapan terjadinya kehamilan atau pencegahan kehilangan masa tulang (Harrison, 1999).

#### **b. Miometrium (lapisan otot polos)**

Miometrium (lapisan otot polos) di sebelah dalam berbentuk sirkuler, dan disebelah luar berbentuk longitudinal. Diantara kedua lapisan ini terdapat lapisan otot oblik, berbentuk anyaman. Lapisan otot polos yang paling penting pada persalinan oleh karena sesudah plasenta lahir berkontraksi kuat dan menjepit pembuluh-pembuluh darah yang ada di tempat itu dan yang terbuka (Junqueera, 2007).

#### **c. Perimetrium**

Perimetrium terdiri dari lima ligamentum yang menfiksasi dan menguatkan uterus yaitu (Junqueera, 2007):

1. Ligamentum kardinale kiri dan kanan yakni ligamentum yang terpenting, mencegah supaya uterus tidak turun, terdiri atas jaringan ikat tebal, dan berjalan dari serviks dan puncak vagina kearah lateral dinding pelvis. Di dalamnya ditemukan banyak pembuluh darah, antara lain vena dan arteria uterine
2. Ligamentum sakro uterinum kiri dan kanan yakni ligamentum yang menahan uterus supaya tidak banyak bergerak, berjalan dari serviks bagian belakang kiri dan kanan kearah sarkum kiri dan kanan.
3. Ligamentum rotundum kiri dan kanan yakni ligamentum yang menahan uterus agar tetap dalam keadaan antofleksi, berjalan dari

sudut fundus uteri kiri dan kanan, ke daerah inguinal waktu berdiri cepat karena uterus berkontraksi kuat.

4. Ligamentum latum kiri dan kanan yakni ligamentum yang meliputi tuba, berjalan dari uterus kearah sisi, tidak banyak mengandung jaringan ikat.
5. Ligamentum infundibulo pelvikum yakni ligamentum yang menahan tuba fallopi, berjalan dari arah infundibulum ke dinding pelvis. Di dalamnya ditemukan urat-urat saraf, saluran-saluran limfe, arteria dan vena.

### 2.5 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Selain tumbuh-tumbuhan yang berada di muka bumi ini Allah SWT juga menciptakan hewan-hewan di dalamnya. Hewan-hewan tersebut tidak sama satu sama lain, mereka memiliki perbedaan baik dari segi habitat, makanan dan tingkah laku hewan yang meliputi pola makan, pola dia hidup serta bagaimana hewan tersebut melahirkan seperti halnya yang telah disebutkan dalam Q.S An-Nuur (24):45.

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِّن مَّاءٍ فَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ بَطْنِهِۦ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ رِجْلَيْنِ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ أَرْبَعٍ خَلَقَ اللَّهُ مَا يَشَاءُ إِنَّ اللَّهَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ ﴿٤٥﴾

*Dan Allah telah menciptakan semua jenis hewan dari air, maka sebagian dari hewan itu ada yang berjalan di atas perutnya dan sebagian berjalan dengan dua kaki sedang sebagian (yang lain) berjalan dengan empat kaki. Allah menciptakan apa yang dikehendaki-Nya, sesungguhnya Allah Maha Kuasa atas segala sesuatu Q.S An-Nuur (24):45*

Berdasarkan ayat al Quran tersebut bahwa Allah telah menyebarkan dabbah di semua langit dan bumi yang telah diciptakan-Nya. Pengertian dari istilah

Dabbah di atas, yaitu makhluk hidup yang punya cara berjalan berbeda-beda, ada yang merayap seperti hewan melata ada yang berjalan dengan dua kaki sebagaimana halnya dengan manusia dan ada juga yang berjalan dengan empat kaki seperti kuda, anjing, kucing (Maragi, 1993).

Tikus putih yang digunakan sebagai bahan penelitian ini menurut ayat di atas adalah hewan *yamsyi'ala arba'* atau hewan yang berjalan dengan empat kaki seperti halnya anjing dan kuda. Menurut Smith (1987), Tikus putih adalah binatang asli Asia, India, dan Eropa Barat, termasuk dalam keluarga rodentia, sehingga masih termasuk kerabat dengan hamster, tupai, dan mahluk pengerat lainnya. Tikus merupakan makanan yang paling digemari oleh reptilia karena kandungan gizinya lebih banyak dari pada katak. Makanan tikus putih adalah biji-bijian, akar berdaging, daun, batang dan serangga. Tikus putih sering digunakan sebagai sarana penelitian biomedis, pengujian dan pendidikan. Kaitannya dengan biomedis, tikus putih digunakan sebagai model penyakit manusia dalam hal genetika. Hal tersebut karena kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme, dan biokimianya cukup dekat dengan manusia.

Tikus putih yang dimaksud adalah seekor tikus dengan seluruh tubuh dari ujung kepala sampai ekor serba putih, sedangkan matanya berwarna merah jambu. Selain tikus putih, jenis tikus yang sering digunakan untuk penelitian tikus putih besar (*Rattus norvegicus*). Dilihat dari struktur anatominya, tikus putih memiliki lima pasang kelenjar susu. Distribusi jaringan mammae menyebar, membentang dari garis tengah ventral atas panggul, dada dan leher. Paru-paru kiri terdiri dari satu lobus, sedangkan paru kanan terdiri dari empat lobus (Jasin, 1984).

Tikus putih ini tidak hanya untuk pakan reptil saja. Tikus yang untuk pakan reptil adalah tikus putih biasa. Tikus putih juga biasa digunakan untuk penelitian. Harga tikus putih untuk penelitian tentu saja jauh lebih tinggi daripada tikus untuk pakan. Karena tikus-tikus untuk penelitian biasanya memerlukan persyaratan khusus. Misalnya: keseragaman galur, umur, dan bobot tubuh. Cara pemeliharaannya pun juga sedikit berbeda, lebih diperhatikan masalah kebersihan dan pakannya (Jasin, 1984).

Menurut Smith (1987), tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan percobaan di laboratorium yang biasa disebut tikus putih. Hewan ini dapat berkembang biak secara cepat dan jumlah yang cukup besar. Tikus termasuk hewan pengerat (rodensia) yang cepat berbiak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, variasi genetiknya cukup besar serta anatomi dan fisiologinya baik.

Tikus dewasa membutuhkan makanan setiap harinya sekitar 12 g dengan berat badan antara 200-400 g. Diantara faktor yang perlu diperhatikan dalam memberikan makanan kepada tikus yaitu kualitas bahan pangan, terutama daya cerna. Hal ini dikarenakan kualitas makanan akan berpengaruh terhadap kondisi tikus secara keseluruhan. Diantaranya, kemampuan untuk tumbuh, berkembang biak ataupun perlakuan terhadap pengobatan (Budiyanto, 2003).



**Gambar 5. Morfologi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (Jasin, 1986)**

Menurut Jasin (1986) klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia  
Phylum : Chordata  
Sub phylum : Vertebrata  
Class : Mammalia  
Ordo : Rodentia  
Famili : Muridae  
Genus : Rattus  
Spesies : *Rattus norvegicus*

## 2.6 Pembuatan Hewan Model Menopause

Menurut metode Ingle DJ dan Grith JQ ovariektomi dilakukan dengan dimodifikasi yaitu tikus dianestesi dengan menggunakan ketamin dosis 40 mg/lgBB. Bulu abdomen tikus dicukur, sterilisasi menggunakan savlon betadine, kemudian ditutup agar steril. Dilakukan insisi transabdominal kira-kira di atas uterus sepanjang 1,5 - 2 cm lapis demi lapis sampai menembus dinding peritoneum. Uterus kemudian dilihat kornu uterus oviduk ovarium kiri. Ovarium tampak seperti sekelompok anggur yang translusen. Oviduk dan ovarium dibebaskan dari jaringan lemak dan jaringan ikat sekitarnya, selanjutnya oviduk bagian distal dan ovarium diligasi dan kemudian diangkat. Prosedur yang sama dilakukan pada bagian yang kanan. Eksplorasi tidak didapatkan perdarahan (Raden, 2011).

Menurut Nursyah (2012), operasi ovariektomi merupakan salah satu rangkaian dari penelitian *in vivo* yang menggunakan hewan uji, dimana hewan uji berupa tikus betina yang diambil ovariumnya agar mengalami defisiensi estrogen. Hewan yang diovariektomi digunakan sebagai model untuk kondisi menopause dimana kondisi hormon estrogen dalam tubuh sudah sangat menurun dibandingkan kondisi normalnya. Senyawa yang diberikan dalam uji dengan tikus yang diovariektomi ini merupakan salah satunya senyawa yang bersifat estrogenik sehingga untuk selanjutnya dapat digunakan sebagai bahan alam yang berguna dan aman untuk terapi penggantian estrogen.

Model ini digunakan karena menopause identik dengan menurunnya estrogen dalam tubuh dan berpengaruh besar dalam meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu diperlukan adanya alternatif lebih aman untuk digunakan (Nursyah, 2012).