

**Pengaruh Ekstrak Air Daun Katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.)
terhadap Berat Uterus dan Tebal Endometrium
Mencit (*Mus musculus* L.) Premenopause**

Exma Mu'tatal Hikmah (10620098)

Program Studi S1 Biologi Universitas Islam Negeri Maulana malik Ibrahim Malang

ABSTRAK

Menopause merupakan hal alami yang pasti terjadi. Premenopause merupakan fase sebelum terjadinya menopause yang merupakan bagian penting dalam pengkajian menopause. Salah satu keluhan yang muncul pada fase premenopause yaitu adalah atrofi endometrium yang dapat menyebabkan terjadinya pendarahan pada endometrium. Daun katuk diketahui mempunyai kandungan isoflavon yang bersifat estrogenik, yakni fitoestrogen yang diduga dapat memperbaiki keluhan pada wanita premenopause tersebut melalui ikatan dengan reseptor estrogen yang akan menginduksi terjadinya aktivitas proliferasi sel untuk penebalan endometrium dan peningkatan berat uterus. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh ekstrak air daun katuk dan dosis efektifnya terhadap berat uterus dan tebal endometrium mencit premenopause. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 ulangan. Hewan coba yang digunakan adalah mencit betina berusia 2 bulan 1 minggu berjumlah 20 ekor. Kondisi premenopause dilakukan dengan pemberian VCD (4-Vinyl cyclohexane dioxide). Kelompok perlakuan pada penelitian ini meliputi K- (normal), K+ (VCD+Ekstrak Air Daun Katuk 0 mg/kgBB), P1 (VCD+Ekstrak Air Daun Katuk 15 mg/kgBB) serta P2 (VCD+Ekstrak Air Daun Katuk 30 mg/kgBB). Parameter yang diamati meliputi berat uterus dan tebal endometrium, selanjutnya dianalisis dengan One Way Anova 1%. Apabila terdapat perbedaan yang signifikan, maka di uji lanjut dengan BNT 1%. Selain itu juga dilakukan uji regresi linear dan uji Korelasi Pearson 1%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air daun katuk berpengaruh terhadap berat uterus dan tebal endometrium serta korelasi antara keduanya adalah berkorelasi positif. Dosis yang paling efektif adalah pada kelompok P2 atau dosis 30 mg/kgBB dengan rata-rata berat uterus sebesar 112.40 mg dan tebal endometrium 342.40 μ m.

Kata Kunci: Premenopause, Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.), Berat Uterus, Tebal Endometrium, Mencit (*Mus musculus* L.)

PENDAHULUAN

Kemajuan di bidang kesehatan, pendidikan, pengetahuan dan tingkat pendapatan menjadikan usia harapan hidup terus meningkat. Peningkatan usia harapan hidup menyebabkan jumlah wanita yang mengalami fase tua dalam hidupnya terus meningkat secara pasti. Menurut Baziad

(2003), menopause adalah penghentian daur haid (menstruasi) seorang wanita pada usia sekitar 45 sampai 50 tahun untuk selamanya. Turunnya kemampuan ovarium pada wanita menopause akan menyebabkan penurunan kadar hormon estrogen (Iswayuni, 2011). Estrogen merupakan salah satu hormon pada wanita yang mengatur siklus menstruasi,

kesuburan dan menopause, serta hormon yang punya andil besar dalam tubuh manusia. Jumlah estrogen dalam tubuh dapat memberikan efek sangat luas pada organ dan jaringan terlebih pada organ reproduksi yakni ovarium, uterus, serviks, vulva dan vagina. Penurunan estrogen pada wanita menopause ini menyebabkan efek munculnya gejala panas (*hot flushes*), keringat pada malam hari, berdebar-debar, cemas, gelisah, kulit menjadi lebih tipis serta timbul banyak kerutan, payudara mengecil, fungsi seksual menurun, pendarahan endometrium, perlendiran vagina menurun, osteoporosis, daya memori menurun, kadar kolesterol meningkat (Baziad, 2003).

Turunnya kadar estrogen dalam darah wanita pada fase sebelum datangnya menopause yakni premenopause menyebabkan menipisnya lapisan dinding uterus sehingga uterus. Oleh karena itu, hal inilah yang menjadi alasan tentang perlunya kajian tentang fase premenopause sebagai upaya deteksi awal sebelum datangnya menopause dan lebih siap dengan penanganan terhadap keluhan yang ada.

Salah satu upaya mengatasi keluhan-keluhan akibat penurunan kadar hormon estrogen adalah dengan Fitoestrogen. Menurut Mulyati (2006), fitoestrogen kelompok molekul tanaman yang mirip dengan estrogen tetapi memiliki aktifitas yang lebih rendah dari estrogen, yakni golongan molekul *isoflavonoid*, terutama *isoflavon daidzein*, *genistein* dan *glyceistein*. Salah satu tumbuhan yang mempunyai potensi sebagai fitoestrogen adalah tumbuhan Katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) sesuai dengan hasil penelitian kandungan flavon pada daun katuk yakni penelitian oleh Wijono (2003) yang menyatakan bahwa daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) mempunyai kandungan senyawa flavonoid yang bermanfaat bagi tubuh. Selain itu, menurut Suprayogi (2000) dalam Sari (2011) menyatakan bahwa tanaman katuk mengandung senyawa aktif

Androstan-17-one,3,-ethyl-3-hydroxy-5alpha yang mempunyai fungsi sebagai prekursor atau intermediate-step dalam sintesis senyawa hormon-hormon steroid (*progesteron*, *estrogen*, *testosterone*, dan *glucocorticoid*).

Menurut Sitasiwi (2008), 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. Sedangkan uterus merupakan organ reproduksi yang memiliki reseptor estrogen sehingga perubahan yang terjadi pada lapisan penyusun dinding uterus merupakan hasil regulasi hormon estrogen dalam plasma.

Berdasarkan latar belakang tersebut maka diduga kandungan flavonoid dan senyawa aktif lainnya pada tanaman katuk berpotensi dalam meningkatkan kadar hormon estrogen. Kadar estrogen tersebut dapat diketahui diantaranya dengan mengukur tebal endometrium pada gambaran histologi uterus yang selanjutnya akan mempengaruhi berat uterus pada mencit premenopause.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 ulangan. Kondisi premenopause dilakukan dengan pemberian VCD (4-Vinyl cyclohexane dioxide). Kelompok perlakuan terdiri dari :
K- (normal)
K+ (VCD+EDK 0 mg/kgBB)
P1 (VCD+EDK 15 mg/kgBB)
P2 (VCD+EDK 30 mg/kgBB)

Alat dan bahan yang digunakan antara lain adalah mencit betina, kandang, pakan, daun katuk, air, VCD (4-Vinyl cyclohexane dioxide), minyak wijen, pewarna giemsa, freeze dryer, mikrotom, pewarna

hematoxilyn-eosin, xylol, kloroform, NaCl 0,9% dan mikroskop komputer.

Hewan Uji dan Kondisi Premenopause

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit betina dewasa strain balb/c, sebanyak 20 ekor, berumur 2 bulan 1 minggu hari, dengan berat 25 – 30 gram. Hewan uji dipelihara dalam kandang terbuat dari plastik dengan atap berupa ram kawat. Pakan dan minum hewan uji diberikan secara ad libitum. Pakan hewan uji berupa pellet SP sedangkan air minum berupa air PAM. Pemeliharaan hewan uji dilakukan pada laboratorium dengan kondisi yang terkontrol dan konstan.

Kondisi premenopause dilakukan dengan pemberian VCD (4-Vinyl cyclohexane dioxide) sesuai dengan penelitian Kempen (2011) yang menyatakan bahwa pemberian dosis rendah 160 mg/KgBB selama 10 hari dalam 14 hari (5 kali seminggu dalam 14 hari) secara intraperitoneal.

Pengamatan Siklus Estrus

Siklus estrus ditentukan dengan melihat hasil apus vagina dan pewarnaan GIEMSA. Penentuan fase penyusun siklus estrus dan panjang siklus dilakukan dengan melihat perbandingan sel epitel berinti, sel epitel menandung (kornifikasi), leukosit dan lendir, pada hasil apus vagina.

Pemberian Perlakuan

Hasil panjang siklus estrus digunakan sebagai indikator fase premenopause pada mencit. Pemberian ekstrak air daun katu sesuai kelompok perlakuan secara oral.

Pengambilan Data

Sampel uterus diisolasi pada fase diestrus selanjutnya ditimbang dengan timbangan analitik. Kemudian dibuat sediaan histologis dengan pewarnaan HE dengan ketebalan 6 μ . Pengukuran tebal

endometrium dilakukan dengan software Image Pro-Express.

Analisa Data

Hasil yang didapatkan diuji normalitas dan homogenitasnya kemudian dianalisis dengan One Way Anova 1%. Apabila terdapat perbedaan yang signifikan, maka di uji lanjut dengan BNT 1%. Selain itu juga dilakukan uji regresi linear dan uji Korelasi Pearson 1%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil tebal endometrium dan berat uterus mencit setelah perlakuan pemberian ekstrak air daun katu berturut-turut seperti grafik pada Tabel 1. dan Tabel 2. Serta grafik kenaikannya pada Gambar 1. dan Gambar 2. Serta gambar irisan histologi pada Gambar 3.

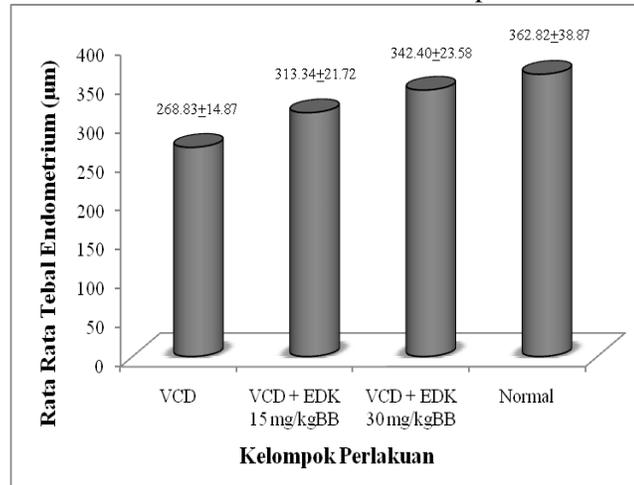
Tabel 1. Tebal Endometrium mencit setelah perlakuan Ekstrak Air Daun Katu

Kelompok Perlakuan	Rata – Rata \pm SD (μ m)	Notasi
K+ (VCD + EDK 0 mg/kgBB)	268.83 \pm 14.87	a
P 1 (VCD + EDK 15 mg/kgBB)	313.34 \pm 21.72	ab
P 2 (VCD + EDK 30 mg/kgBB)	342.40 \pm 23.58	b
K - (Tanpa Perlakuan)	362.82 \pm 38.87	b

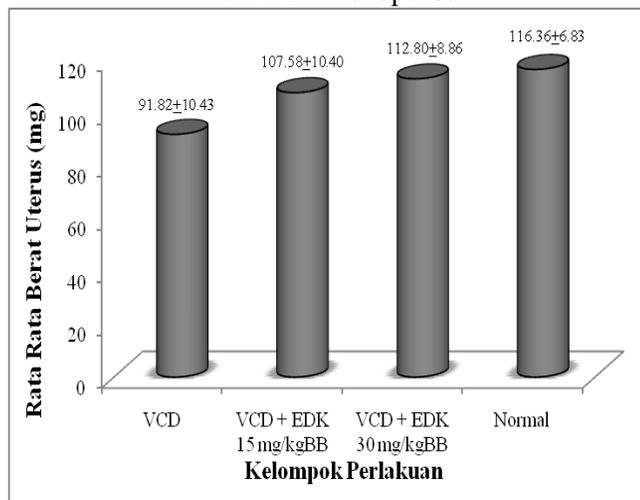
Tabel 2. Berat uterus mencit setelah perlakuan Ekstrak Air Daun Katu

Kelompok Perlakuan	Rata – Rata \pm SD (μ m)	Notasi
K+ (VCD + EDK 0 mg/kgBB)	91.82 \pm 10.43	a
P 1 (VCD + EDK 15 mg/kgBB)	107.58 \pm 10.40	ab
P 2 (VCD + EDK 30 mg/kgBB)	112.80 \pm 8.86	b
K - (Tanpa Perlakuan)	116.36 \pm 6.83	b

Gambar 1. Grafik Rerata tentang Pengaruh Ekstrak Air Daun Katu terhadap Tebal Endometrium Mencit Premenopause



Gambar 2. Grafik Rerata tentang Pengaruh Ekstrak Air Daun Katu terhadap Berat Uterus Mencit Premenopause



Berdasarkan Tabel 1 dan Tabel 2. dapat diketahui bahwa tebal endometrium dan berat kelompok mencit premenopause dengan pemberian ekstrak air daun katu yaitu pada kelompok P (1) dan P (2) mempunyai nilai yang lebih tinggi dari kelompok kontrol positif yakni mencit premenopause tanpa pemberian ekstrak air daun katu. Perbandingan antara kelompok P (2) dengan kelompok kontrol negatif (normal) secara statistik mempunyai notasi yang sama, artinya adalah keduanya tidak

berbeda sangat nyata dalam taraf signifikansi 1%. Apabila dibandingkan antara kelompok perlakuan P (1) yakni pemberian ekstrak air daun katu dosis 15 mg/kgBB dengan kelompok P (2) yakni dosis 30 mg/kgBB, terlihat bahwa hasil peningkatan berat uterus sejalan dengan lebih tingginya dosis ekstrak air daun katu.

Perbedaan hasil antara kelompok mencit premenopause dengan pemberian ekstrak air daun katu dengan mencit premenopause tanpa pemberian ekstrak

dapat disebabkan oleh kondisi rendahnya kadar estrogen pada mencit premenopause tanpa pemberian ekstrak. Kondisi premenopause dengan induksi VCD (4-*Vinyl cyclohexane dioxide*) menyebabkan percepatan atresia folikel ovarium melalui peningkatan protein apoptosis mengakibatkan turunnya kemampuan ovarium untuk menghasilkan estrogen dan memacu pertumbuhan uterus (Hu, 2001). Turunnya konsentrasi estrogen dalam darah menyebabkan tidak terjadinya penebalan endometrium dan kelenjar uterus berada dalam keadaan tidak mengeluarkan sekresi (Sitasiwi, 2008).

Keadaan ini dapat diperbaiki dengan pemberian senyawa fitoestrogen. Kandungan isoflavon pada ekstrak air daun katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) sebagaimana hasil penelitian oleh Wijono (2003) diketahui 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.

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 bertambah beratnya jaringan. Pertambahan berat ini disebabkan oleh adanya pertumbuhan jaringan terutama oleh adanya proses *hypertrophy* dan *hyperplasia* dari endometrium.

Mohamud (2013) yang menyatakan bahwa fitoestrogen seperti halnya estrogen memiliki aktivitas uterotropik yang menyebabkan peningkatan massa uterus. Fitoestrogen ini bekerja dengan cara yang sama seperti estradiol, yaitu dengan berikatan pada reseptor estrogen (ER) dan kompleks reseptor ligand untuk menginduksi ekspresi dari gen yang responsif terhadap estrogen sehingga terjadi peningkatan massa uterus.

Menurut Hwa (1996), uterus dari hewan yang mengalami gangguan pada ovarium sangat peka terhadap pengaruh senyawa yang bersifat estrogenik. Pemberian senyawa ini menyebabkan hyperemi dan imbibisi air ke dalam uterus, kenaikan derajat metabolisme umum sebagai akibat bertambahnya penggunaan oksigen, kenaikan derajat penggunaan dari phosphor, kenaikan derajat glikolisis serta bertambahnya jumlah DNA, RNA dan protein yang menyebabkan hipertrophia jaringan dan bertambah beratnya uterus.

Gambar 3. Irisan melintang uterus yang memperlihatkan tebal endometrium.



Keterangan : a) K+ (VCD + EDK 0 mg/kgBB), b) P1 (VCD + EDK 30 mg/kgBB), c) P2 (VCD + EDK 30 mg/kgBB), d) K- (tanpa perlakuan) (Perbesaran 40x)

Hubungan tebal endometrium dengan berat uterus diketahui dengan Hasil Uji Regresi Linier dan Uji Korelasi yang menyatakan bahwa terdapat korelasi yang sangat signifikan dan positif antara berat uterus dan tebal endometrium dengan persamaan regresi liniernya adalah $y =$

$25.93+0.25x$. Selain itu, koefisien Determinasi (KD) pada nilai R Square sebesar 73.1% dapat diartikan bahwa variabel x (tebal endometrium) memiliki pengaruh kontribusi sebesar 73.1% terhadap variabel y (berat uterus) seperti pada Tabel 3.

Tabel 3. Tabel Ringkasan Hasil Uji Regresi Linier dan Korelasi Perason antara Tebal Endometrium (x) dan Berat Uterus (y)

$\sum x$	$\sum y$	$\sum xy$	R	R square	a	b	t_{hitung}	$t_{tabel \alpha 1\%}$
6437.0	2142.8	698739	0.855	0.731	25.93	0.25	7.09**	2.878

Tingginya regresi dan hubungan antara tebal endometrium dan berat uterus yang telah dipaparkan tersebut sesuai dengan pernyataan yang dipaparkan oleh

Puspitadewi (2007) ; Sitasiwi (2008) bahwa berat uterus sangat dipengaruhi oleh tebal endometrium uterus dan sekret yang dihasilkan oleh kelenjar uterus. Tebal

endometrium uterus merupakan faktor utama yang mempengaruhi berat uterus karena endometrium uterus merupakan lapisan yang paling responsif terhadap perubahan hormon reproduksi, terutama hormon estrogen.

Penyusun lapisan endometrium uterus adalah selapis epitel kolumnar dan lamina propia yang terdiri dari jaringan ikat dan kelenjar. Kelenjar uterus di dalam endometrium merupakan kelenjar tubular sederhana yang mengalami perubahan sepanjang siklus estrus. Aksi senyawa isoflavon pada daun katu yang bersifat sebagai fitoestrogen sepanjang fase folikular menyebabkan proliferasi lapisan endometrium, termasuk kelenjar endometrial. Hal inilah yang menyebabkan dinding uterus semakin tebal sehingga bobotnya pun bertambah (Sitasiwi, 2008). Selain itu, struktur penyusun jaringan ikat adalah sel-sel yang rapat dan rongga antar sel yang diisi oleh serat-serat pengikat sehingga membentuk jaringan yang padat dan rapat (Halim, 2003). Proliferasi yang terjadi di endometrium sebagai akibat pemberian senyawa fitoestrogen pada daun katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) akan menyebabkan bertambahnya sel-sel penyusun jaringan tersebut dan faktor sifat kerapatan jaringan akan meningkatkan massa uterus.

Hal yang sama juga dipaparkan oleh Cano (2000) ; al Qudsi (2012) ; serta Belardin (2014) pemberian fitoestrogen dapat meningkatkan tebal endometrium kemudian akan meningkatkan berat uterus secara keseluruhan. Proses proliferasi pada endometrium yang disebabkan oleh senyawa fitoestrogen akan menyebabkan pertambahan berat uterus, maka korelasi antara keduanya akan berkorelasi signifikan dan positif. Artinya adalah, semakin tebal endometrium maka semakin menambah berat uterus.

PENUTUP

Kesimpulan

Pemberian ekstrak air daun katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) berpengaruh terhadap berat uterus dan tebal endometrium Mencit (*Mus musculus* L.) premenopause. Dosis ekstrak air daun katu yang berpengaruh efektif adalah dosis 30 mg/kgBB dengan rata-rata berat uterus sebesar 112.80 mg dan tebal endometrium 342.40 μ m.

Saran

Untuk dilakukan penelitian lebih lanjut dengan dosis yang sama untuk mengetahui kadar hormon estrogen dalam serum. Serta untuk dilakukan penelitian dengan dosis yang sama untuk dengan parameter pengamatan gambaran histologi lapisan endometrium, miometrium dan perimetrium uterus mencit.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qudsi, Fatma dan Linjawi, Sabah. 2012. Histological and Hormonal Changes in Rat Endometrium under the Effect of Camphor. *Life Science Journal* 2012;9(2). Jeddah : Diakses tanggal 29 Pebruari 2014
- Baziad, Ali. 2003. *Menopause dan Andropause*. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo
- Belardin, LB., Simão, VA., Leite, Gabriel AA., Chuffa, LG., Camargo, IC. 2014. Dose-dependent effects and reversibility of the injuries caused by nandrolone decanoate in uterine tissue and fertility of rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2014 Apr;101(2):168-77. São Paulo : Diakses tanggal 24 Agustus 2014
- Cano, A. dan Hermenegildo, C. 2000. The Endometrial Effects of SERMs. *Human Reproduction Update*

- 2000, Vol. 6 No. 3 pp. 244-254. Valencia : Diakses tanggal 26 Agustus 2014
- Cooke, Paul S., Buchanan, David L., Lubahn, Dennis B., Cunha, Gerald R. 1998. Mechanism of Estrogen Action: Lessons from the Estrogen Receptor- α Knockout Mouse. *Biology of Reproduction* 59,470–475. Urbana : Diakses tanggal 27 Pebruari 2014
- Hu, Xiaoming, Christian, Patricia J., Thompson, Kary E., Sipes, I. G., Hoyer, Patricia B. 2001. Apoptosis Induced in Rats by 4-Vinylcyclohexene Diepoxide Is Associated with Activation of the Caspase Cascades. *Biology of Reproduction* 65,87–93. Tucson : Diakses tanggal 24 Maret 2014
- Iswayuni, N. 2011. Pemberian Ekstrak Plasenta Meningkatkan Estradiol dan FSH serta Mengurangi Gejala Menopause. Tidak diterbitkan. Denpasar : Diakses 29 September 2013
- Kempen, Tracey A. Van, Milner, Teresa A., Waters, Elizabeth M. 2011. Accelerated Ovarian Failure: A Novel, Chemically-Induced Animal Model of Menopause. *Brain Res. 2011 March 16; 1379: 176–187*. New York : Diakses tanggal 07 April 2014
- Mohamud, Noorsyakilah Binti. 2013. Peran Pemberian Ekstrak Tempe terhadap Organ Ovarium dan Uterus Tikus Betina Prapubertas. *Skripsi Fakultas Kedokteran Hewan IPB*. Bogor : Diakses tanggal 16 April 2014
- Mulyati, Sri. 2006. Konsumsi Isoflavon Berhubungan dengan Usia Mulai Menopause. *Universa Medicina Oktober-Desember 2006, Vol.25 No.4*. Bogor : Diakses tanggal 24 September 2013
- Partodiharjo, Soebandi. 1992. *Ilmu Reproduksi Hewan*. Jakarta : Mutiara Sumber Widya
- Puspitadewi, Sinthia dan Sunarno. 2007. Potensi Agensia Anti Fertilitas Biji Tanaman Jarak (*Jatropha curcas*) dalam Mempengaruhi Profil Uterus Mencit (*Mus musculus*) Swiss Webster. *Jurnal Sains & Matematika (JSM) Volume 15, Nomor 2, April 2007, Hal. 55 – 60*. Semarang : Diakses tanggal 15 Maret 2014
- Sari, Ika Puspita dan Yuniarti, Nunung. 2004. Efek Estrogenik dari Ekstrak Etanol daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) pada Tikus. *Majalah Farmasi Indonesia, 15(4), 2004*. Yogyakarta : Diakses tanggal 11 September 2013
- Sitasiwi, Agung Janika. 2008. Hubungan Kadar Hormon Estradiol 17- β dan Tebal Endometrium Uterus Mencit (*Mus musculus* L.) selama Satu Siklus Estrus. *Laboratorium Biologi Struktur dan Fungsi Hewan Jurusan Biologi FMIPA UNDIP*. Semarang : Diakses tanggal 3 Oktober 2013
- Wijono S., Sri Harsodjo. 2003. Isolasi dan Identifikasi Flavonoid pada Daun Katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr). *Makara, Sains, Vol. 7, No. 2, Agustus 2003*. Jakarta : Diakses tanggal 11 September 2013