

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Keberhasilan pembangunan negara berupa kemajuan di bidang kesehatan, pendidikan, pengetahuan dan tingkat pendapatan menjadikan usia harapan hidup terus meningkat. Hal ini menyebabkan jumlah dan pertumbuhan penduduk lanjut usia dari tahun ke tahun terus meningkat dengan pasti. Data Statistik Indonesia pada tahun 2014 menunjukkan angka harapan hidup penduduk Indonesia pada periode 2000-2005 adalah 67,2 tahun, meningkat pada periode 2006-2010 yakni 69,35 tahun. Peningkatan pada periode 2011-2015 menjadi 71,13 tahun serta pada periode 2015-2020 sebesar 72,46 tahun, kemudian diperkirakan akan meningkat menjadi 73,34 tahun pada periode 2021-2025 (<http://www.datastatistik-indonesia.com>). Menurut Baziad (2003), menopause adalah penghentian daur haid (menstruasi) seorang wanita pada usia sekitar 45 sampai 50 tahun untuk selamanya. Berdasarkan angka usia harapan hidup dan menopause tersebut maka dapat diketahui bahwa banyak wanita yang akan menghabiskan sekitar 20 tahun hidupnya dalam keadaan menopause.

Kejadian menopause merupakan hal yang pasti terjadi. Namun terdapat faktor yang menyebabkan menopause datang secara dini yaitu antara lain karena faktor genetik, gaya hidup, lingkungan, mutasi gen, rusaknya sistem kekebalan dan radikal bebas (Zuhra, 2008). Kejadian menopause sebagai sunnatullah dan salah satu

kekuasaan Allah dalam mengatur hidup manusia telah dijelaskan dalam al Qur'an Surat ar Ruum ayat 54 :

﴿اللَّهُ الَّذِي خَلَقَكُمْ مِنْ ضَعْفٍ ثُمَّ جَعَلَ مِنْ بَعْدِ ضَعْفٍ قُوَّةً ثُمَّ جَعَلَ مِنْ بَعْدِ قُوَّةٍ ضَعْفًا وَشَيْبَةً يَخْلُقُ مَا يَشَاءُ وَهُوَ الْعَلِيمُ الْقَدِيرُ﴾

Artinya :

“Allah, Dialah yang menciptakan kamu dari Keadaan lemah, kemudian Dia menjadikan (kamu) sesudah Keadaan lemah itu menjadi kuat, kemudian Dia menjadikan (kamu) sesudah kuat itu lemah (kembali) dan beruban. Dia menciptakan apa yang dikehendaki-Nya dan Dialah yang Maha mengetahui lagi Maha Kuasa” (QS 30 : 54)

Keadaan lemah (ضعف) kemudian menjadi kuat (قوة) dan lemah kembali pada ayat ini merupakan pernyataan Allah tentang fase – fase kehidupan manusia yang berakhir dalam keadaan tua / lemah. Urutan fase ini merupakan hal yang pasti dilewati oleh setiap manusia dan pasti dirasakan oleh orang yang diberi usia panjang. Lafadz (يَخْلُقُ مَا يَشَاءُ) yang artinya ‘Dia menciptakan apa yang dikehendaki-Nya’ serta lafadz (الْقَدِيرُ) yaitu ‘Maha Kuasa’ menjelaskan bahwa fase – fase ini menjadi bukti bahwa manusia berada dalam genggamannya Allah Yang Maha Mengatur, menciptakan apa yang Dia kehendaki (Quthb, 2008).

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).

Kadar hormon estrogen yang menurun menyebabkan turunnya kemampuan reproduksi juga menjadi problem tersendiri. Ketika uterus terkena dampak dari penurunan hormon estrogen maka yang terjadi adalah penurunan tingkat kesuburan (*fertilitas*) sehingga menjadi penghambat bagi ummat Islam untuk mendapatkan keturunan, padahal banyak perintah dalam al Qur'an dan as-Sunnah tentang keutamaan memiliki generasi yang banyak dan berkualitas diantaranya adalah hadits berikut :

تَزَوَّجُوا الْوُدُودَ إِنِّي مُكَاثِّرٌ بِكُمْ الْأَنْبِيَاءَ يَوْمَ الْقِيَامَةِ

Artinya :

"Nikahilah perempuan yang subur dan penyayang, sebab dengan jumlahmu yang banyak aku akan berbangga di hadapan para Nabi pada hari kiamat." (HR. Ahmad)

Allah juga telah berfirman tentang perintah bahwa Dia menganugerahkan banyak keturunan seperti Allah memberikan rezeki berupa harta pada orang – orang yang memohon ampun kepadaNya yakni dalam al Qur'an Surat Nuh ayat 8-12 :

فَقُلْتُ اسْتَغْفِرُوا رَبَّكُمْ إِنَّهُ كَانَ غَفَّارًا ﴿١١﴾ يُرْسِلِ السَّمَاءَ عَلَيْكُمْ مِدْرَارًا ﴿١٢﴾
وَيُمَدِّدُكُمْ بِأَمْوَالٍ وَيَنْبِتْ لَكُمْ جَنَّاتٍ وَيَجْعَلْ لَكُمْ أَنْهَارًا ﴿١٣﴾

Artinya :

“Maka aku katakan kepada mereka: 'Mohonlah ampun kepada Tuhanmu, sesungguhnya Dia adalah Maha Pengampun, niscaya Dia akan mengirimkan hujan kepadamu dengan lebat dan membanyakkan harta dan anak-anakmu, dan menjadikan untukmu kebun-kebun dan menjadikan (pula di dalamnya) untukmu sungai-sungai.'” (QS 71 : 8-12).

Ayat tersebut mengisyaratkan bahwa Allah berkuasa untuk ‘memperbanyak harta dan anak’ yakni pada lafadz ‘وَيُمَدِّدُكُمْ بِأَمْوَالٍ وَيَنْبِتْ’, sebagaimana Allah menganugerahkannya kepada manusia yang mau mendekatkan diri dan beristighfar dalam kesalahannya. Selain itu, Allah juga memerintahkan manusia untuk berusaha keluar dalam suatu permasalahan, salah satunya adalah berusaha untuk melakukan pengurangan keluhan dari menopause serta mencegah datangnya yang terlalu cepat. Sesuai firman Nya dalam al Qur’an Surat Ar Ra’d ayat 11 :

.....إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ ۚ وَإِذَا أَرَادَ اللَّهُ بِقَوْمٍ سُوءًا
فَلَا مَرَدَّ لَهُ ۚ وَمَا لَهُمْ مِّنْ دُونِهِ ۚ مِنْ وَالٍ ﴿١١﴾

Artinya :

“.....Sesungguhnya Allah tidak merubah Keadaan sesuatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri. dan apabila Allah menghendaki keburukan terhadap sesuatu kaum, Maka tak ada yang dapat

menolaknya; dan sekali-kali tak ada pelindung bagi mereka selain Dia” (QS 13 : 11).

Turunnya kadar estrogen dalam darah wanita pada fase sebelum datangnya menopause yakni premenopause menyebabkan menipisnya lapisan dinding uterus sehingga uterus tidak mampu melaksanakan fungsinya ketika terjadi kehamilan. Perubahan yang terjadi pada endometrium wanita premenopause yakni panjang cavum uteri mulai berkurang. Selain itu, kadar estrogen yang rendah dalam darah juga akan menyebabkan atrofi endometrium dan berkurangnya ketebalan endometrium menjadi < 5 mm, dinding pembuluh darah menjadi tipis dan rapuh. (Baziad, 2003). 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 secara parsial mempunyai efek agonis atau antagonis pada reseptor estrogen. Molekul fitoestrogen yang mempunyai sifat ini adalah golongan molekul *isoflavonoid*, terutama *isoflavon daidzein*, *genistein* dan *glyceistein*. Fitoestrogen merupakan senyawa yang mirip dengan estrogen tetapi memiliki aktifitas yang lebih rendah dari estrogen, dapat diidentifikasi dalam air kemih baik pada manusia maupun hewan yang menggunakannya. Pemberian fitoestrogen dapat mengurangi keluhan sindrom menopause dan lama haid bertambah 1-2 hari dibandingkan dengan sebelumnya.

Penelitian pengaruh fitoestrogen isoflavon telah banyak dilakukan, diantaranya adalah hasil penelitian oleh Winarsi (2004) yang menyimpulkan bahwa pemberian suplemen isoflavon kedelai sebanyak 100 mg/hari dan Zn sulfat sebanyak 8 mg/hari selama 2 bulan dapat meningkatkan kadar timulin dan fungsi estrogen endogen. Penelitian lain oleh Safithri (2005) menyatakan bahwa ekstrak tokbi (*Pueraria lobata*) mengandung fitoestrogen isoflavon yang berkhasiat meningkatkan fungsi memori dan diduga salah satunya melalui peningkatan aktivitas kolinergik di hipokampus CA1. Adapun kandungan utama isoflavon ekstrak *Pueraria lobata* yang diduga menjadi bahan aktif adalah genistein dan daidzein. Penelitian lain dilakukan oleh Sari (2004) juga menyimpulkan bahwa ekstrak etanol daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) mempunyai pengaruh estrogenik terhadap tikus.

Selain beberapa tumbuhan di atas, tumbuhan Katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) juga mempunyai potensi sebagai fitoestrogen sesuai dengan hasil penelitian kandungan flavon pada daun katu yakni penelitian oleh Wijono (2003) yang menyatakan bahwa daun katu (*Sauropus androgynus* (L.) mempunyai kandungan senyawa flavonoid yang bermanfaat bagi tubuh. Enam senyawa flavonoid telah berhasil diisolasi dari daun katu menggunakan pelarut ekstrak etanol 95%. Selain itu, menurut Suprayogi (2000) dalam Sari (2011) menyatakan bahwa tanaman katu 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.

Senyawa fitoestrogen yang terkandung dalam Daun Katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) diduga dapat menyebabkan adanya peningkatan RNA di uterus, selanjutnya mengakibatkan dipercepatnya sintesis protein dan mitosis sel-sel di uterus melalui proses ikatan antara senyawa estrogen dengan reseptor estrogen pada uterus yang menginisiasi terjadinya transkripsi dan translasi untuk menghasilkan protein pengeksresi proliferasi. Hal ini kemudian akan meningkatkan berat basah uterus dan perkembangan uterus berupa diameter uterus dan tebal endometrium (Sari, 2004 ; Agustini, 2007 ; Gruber, 2002). Pengaruh pemberian senyawa estrogenik juga mampu memberikan pengaruh terhadap tebal lapisan dinding uterus yang kemudian akan mempengaruhi berat keseluruhan uterus secara utuh (Partodiharjo, 1992). Berdasarkan hal ini maka selain dilakukan pengukuran tebal endometrium dan berat uterus, maka perlu juga diketahui korelasi antara keduanya.

Kode etik yang berlaku menyatakan bahwa pada percobaan penelitian tidak diizinkan dengan pemberian langsung pada manusia, maka percobaan dilakukan pada hewan coba terlebih dahulu. Langkah yang penting dalam hal ini adalah

menjadikan kondisi rendah estrogen, yakni dengan injeksi bahan kimia VCD (4-*Vinyl cyclohexane dioxide*) yang dapat menyebabkan gangguan pada ovarium melalui mekanisme percepatan atresia alami (apoptosis) pada folikel ovarium fase preantral (Hu, 2001).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka diduga kandungan flavonoid dan senyawa aktif lainnya pada tanaman katu 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.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Apakah ada pengaruh ekstrak air daun katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap berat uterus dan tebal endometrium Mencit (*Mus musculus* L.) premenopause?
2. Berapakah dosis ekstrak air daun katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) yang berpengaruh efektif dalam memperbaiki berat uterus dan tebal endometrium Mencit (*Mus musculus* L.) premenopause?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh ekstrak air daun katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap berat uterus dan tebal endometrium Mencit (*Mus musculus* L.) premenopause
2. Mengetahui dosis ekstrak air daun katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) yang berpengaruh efektif dalam memperbaiki berat uterus dan tebal endometrium Mencit (*Mus musculus* L.) premenopause

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah :

1. Pemberian ekstrak air daun katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) berpengaruh terhadap berat uterus dan tebal endometrium Mencit (*Mus musculus* L.) premenopause
2. Dosis ekstrak air daun katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) sebanyak 30 mg/kgBB berpengaruh efektif dalam memperbaiki berat uterus dan tebal endometrium Mencit (*Mus musculus* L.) premenopause

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada peneliti untuk mengembangkan keilmuan yang telah didapatkan dengan penelitian berdasarkan bahan alam yang terdapat di sekitar. Sedangkan manfaat penelitian ini untuk pembaca serta masyarakat luas adalah dapat memberikan informasi kepada

masyarakat tentang kandungan fitoestrogen pada daun katu dan pemanfaatannya sebagai pencegah menopause serta mengurangi keluhan sindrom premenopause.

1.6. Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah meliputi :

1. Mencit yang digunakan adalah mencit betina strain balb/c usia 2 bulan 1 minggu yang didapatkan dari PUSVETMA (Pusat Veterinaria Farma) Jawa Timur
2. Kondisi premenopause mencit yakni dengan injeksi bahan kimia VCD (4-*Vinyl cyclohexane-dioxide*) (Ted Pella, Inc.) pada mencit dengan dosis 160 mg/kgBB secara intraperitoneal dan digunakan terapi daun katu setelah 120 hari pemberian.
3. Simplisia daun katu didapatkan dari Materia Medica, Batu
4. Parameter yang diamati adalah berat basah uterus dan tebal endometrium pada sediaan histologi uterus mencit