

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1. Menopause

2.1.1. Pengertian Menopause

Menopause adalah penghentian daur haid (menstruasi) seorang wanita pada usia sekitar 45 sampai 50 tahun untuk selamanya. Berhentinya siklus menstruasi untuk selamanya bagi wanita menopause disebabkan oleh jumlah folikel yang mengalami atresia terus meningkat, sampai tidak tersedia lagi folikel, serta dalam 12 bulan terakhir mengalami amenorea, dan bukan disebabkan oleh keadaan patologis (Baziad, 2003).

Berhentinya haid dapat didahului oleh siklus haid yang lebih panjang, dengan perdarahan yang berkurang. Faktor fisik dan psikis mempengaruhi kapan terjadinya menopause. Demikian juga dengan adanya penyakit tertentu, operasi indung telur, stres, obat-obatan, dan gaya hidup merupakan contoh faktor yang mempengaruhi cepat lambatnya terjadi menopause.

Berbagai gejala yang dirasakan pada masa menopause berdasarkan MRS (Menopause Rating Scale) dari Greene, yang dikenal dengan istilah Skala Klimakterik Greene, dapat dikelompokkan sebagai gejala psikologik seperti jantung berdebar, perasaan tegang atau tertekan, sulit tidur, mudah tersinggung, mudah panik, sukar berkonsentrasi, mudah lelah, hilangnya minat pada banyak hal, perasaan tidak bahagia, mudah menangis. Selain itu yakni gejala somatik seperti perasaan kepala pusing, atau badan terasa tertekan, sebagian tubuh terasa

tertusuk duri, sakit kepala, nyeri otot atau persendian, tangan atau kaki terasa sakit, dan kesukaran bernapas, serta gejala vasomotor yaitu Gejolak panas (*hot flashes*) dan berkeringat di malam hari (Greene dalam Iswayuni, 2003).

Allah berfirman tentang kondisi penuaan 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 :

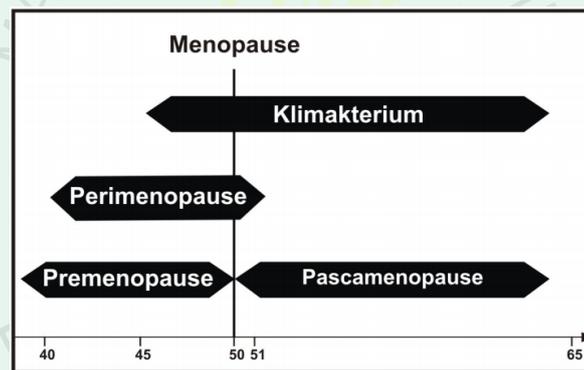
“Allah, Dialah yang menciptakan kamu dari Keadaan lemah, kemudian Dia menjadikan (kamu) sesudah Keadaan lemah itu menjadi kuat, kemudian Dia menjadikan (kamu) sesudah kuat itu lemah (kembali) dan beruban. Dia menciptakan apa yang dikehendaki-Nya dan Dialah yang Maha mengetahui lagi Maha Kuasa” (QS 30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

Sayyid Quthb mengemukakan penafsiran ayat ini pada *Tafsir fii Zhilalil Qur'an*, pada penggalan kalimat “...kemudian Dia menjadikan (kamu) sesudah kuat itu lemah (kembali) dan beruban...” maknanya adalah kelemahan dalam tubuh manusia seluruhnya sebab usia tua merupakan fase penurunan ke arah kondisi anak – anak dengan semua bentuknya. Bisa pula disertai dengan kelemahan jiwa yang timbul dari kelemahan kehendak sehingga seorang tua renta berlaku seperti anak – anak. Bersamaan dengan ketuaannya adalah tumbuhnya uban yang disebut dalam gambaran tervisualkan kondisi ketuaan. Fase – fase inilah yang pasti dilewati oleh setiap manusia yang fana ini dan pasti dirasakan oleh orang yang diberi usia panjang. Fase – fase ini menjadi bukti

bahwa ia berada dalam genggamannya Allah Yang Maha Mengatur, menciptakan apa yang Dia kehendaki. Juga menentukan bagi setiap makhluk ajalnya, kondisinya, dan fase kehidupannya sesuai dengan penetapan yang cermat.

2.1.2. Klimakterium

Klimakterium atau klimakterik merupakan periode peralihan dari fase reproduksi menuju fase usia tua (senium) yang terjadi akibat menurunnya fungsi generatif ataupun endokrinologik dari ovarium. Fase klimakterium dibagi dalam beberapa fase (Baziad, 2003) :



Gambar 2.1. Fase Klimakterium pada Manusia (Baziad, 2003)

1. Premenopause

Fase premenopause adalah fase antara usia 40 tahun dan dimulainya fase klimakterik. Fase ini ditandai dengan siklus haid yang tidak teratur, dengan perdarahan haid yang memanjang dan jumlah dara haid yang relatif banyak dan kadang-kadang disertai nyeri haid (dismenorea). Pada wanita tertentu telah timbul keluhan vasomotorik dan keluhan sindrom prahaid atau sindrom pramenstrual (PMS). Perubahan endokrinologik yang terjadi adalah

berupa fase folikuler yang memendek, kadar estrogen, FSH, LH bervariasi (Baziad, 2003).

2. Perimenopause

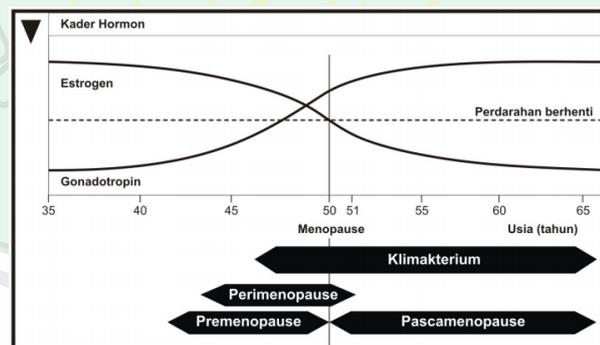
Perimenopause merupakan fase peralihan antara premenopause dan pascamenopause. Fase ini ditandai dengan siklus haid yang tidak teratur. Sebanyak 40% wanita anovulatorik. Meskipun terjadi ovulasi, kadar progesteron tetap rendah. Kadar FSH, LH dan estrogen sangat bervariasi. Pada umumnya wanita telah mengalami berbagai jenis keluhan klimakterik.

3. Menopause

Jumlah folikel yang mengalami atresia terus meningkat, sampai suatu ketika tidak tersedia lagi folikel yang cukup. Produksi estrogen pun berkurang dan tidak terjadi haid lagi yang berakhir dengan terjadinya menopause. Oleh karena itu, menopause diartikan sebagai haid alami terakhir. Bila pada usia perimenopause ditemukan kadar FSH dan estradiol yang bervariasi, maka setelah memasuki usia menopause akan ditemukan kadar FSH tinggi (>40 mIU/ml). Kadar estradiol pada awal menopause dapat rendah bagi sebagian wanita, sedangkan pada sebagian wanita lain akan tinggi apalagi pada wanita gemuk akibat aromatisasi androgen menjadi estrogen dalam jaringan lemak. Diagnosis menopause merupakan diagnosis retrospektif, bila seorang wanita tidak haid selama 12 bulan dan dijumpai kadar FSH darah >40 mIU/ml dan kadar estradiol <30 pg/ml maka dapat dikatakan wanita tersebut telah mengalami menopause (Baziad, 2003).

4. Pascamenopause

Ovarium sudah tidak berfungsi sama sekali, kadar estradiol berada antara 20-30 pg/ml, kadar hormon gonadotropin biasanya meningkat (Gambar 2.2.). Peningkatan hormon gonadotropin ini disebabkan oleh terhentinya produksi inhibin akibat tidak tersedianya folikel dalam jumlah yang cukup. Pada usia reproduksi, folikel memproduksi inhibin dalam jumlah yang cukup dan inhibin inilah yang menekan sekresi FSH, bukan sekresi LH. Akibat rendahnya kadar estradiol, endometrium menjadi atropik dan tidak mungkin muncul haid lagi. Namun pada wanita gemuk masih ditemukan kadar estron yang tinggi dan estron ini akan diubah menjadi estradiol. Estradiol yang tinggi ini menimbulkan proliferasi pada endometrium dan mengakibatkan terjadinya perdarahan pada uterus (Baziad, 2003).



Gambar 2.2. Perubahan kadar hormon seks dari kematangan seksual sampai Pascamenopause pada Manusia (Baziad, 2003)

2.1.3. Perubahan Metabolisme Hormonal

Pada wanita dengan siklus haid yang normal, estrogen terbesar adalah estradiol yang berasal dari ovarium. Di samping estradiol terdapat pula estron yang berasal dari konversi androstenedion di jaringan perifer. Selama siklus haid pada masa reproduksi, kadar estradiol di dalam darah bervariasi. Pada awal fase folikuler kadar estradiol berkisar 40-80 pg/ml, pada pertengahan fase folikuler berkisar 60-100 pg/ml, pada akhir fase folikuler berkisar 100-400 pg/ml dan pada fase luteal berkisar 100-200 pg/ml. Kadar rata-rata estradiol selama siklus haid normal 80 pg/ml sedangkan kadar estron berkisar antara 40-400 pg/ml (Speroff, 2005).

Memasuki masa perimenopause aktivitas folikel dalam ovarium mulai berkurang. Ketika ovarium tidak menghasilkan ovum dan berhenti memproduksi estradiol, kelenjar hipofise berusaha merangsang ovarium untuk menghasilkan estrogen, sehingga terjadi peningkatan produksi FSH. Meskipun perubahan ini mulai terjadi 3 tahun sebelum menopause, penurunan produksi estrogen oleh ovarium baru tampak sekitar 6 bulan sebelum menopause. Terdapat pula penurunan kadar hormon androgen seperti androstenedion dan testosteron yang sulit dideteksi pada masa perimenopause. Pada pascamenopause kadar LH dan FSH akan meningkat, FSH biasanya akan lebih tinggi dari LH sehingga rasio FSH/ LH menjadi lebih besar dari satu. Hal ini disebabkan oleh hilangnya mekanisme umpan balik negatif dari steroid ovarium dan inhibin terhadap pelepasan gonadotropin. Diagnosis menopause dapat ditegakkan bila kadar FSH lebih dari 30 mIU/ml (Speroff, 2005).

Kadar estradiol pada wanita pascamenopause lebih rendah dibandingkan dengan wanita usia reproduksi pada setiap fase dari siklus haidnya. Pada wanita pascamenopause estradiol dan estron berasal dari konversi androgen adrenal di hati, ginjal, otak, kelenjar adrenal dan jaringan adipose. Proses aromatisasi yang terjadi di perifer berhubungan dengan berat badan wanita. Wanita yang gemuk mempunyai kadar estrogen yang lebih tinggi dibandingkan wanita yang kurus karena meningkatnya aromatisasi di perifer. Pada wanita pascamenopause kadar estradiol menjadi 13-18 pg/ml dan kadar estron 30-35 pg/ml (Speroff, 2005).

Fluktuasi hormon dalam tubuh manusia telah diatur oleh Allah, bahwa Dia Maha Kuasa dalam pengaturan segala apa yang ada di bumi meski sebesar biji zarah, sesuai dengan firman Allah dalam al Qur'an Surat Saba' ayat 22 :

قُلْ أَدْعُوا الَّذِينَ رَزَعْتُمْ مِّنْ دُونِ اللَّهِ ۖ لَا يَمْلِكُونَ مِثْقَالَ ذَرَّةٍ فِي
السَّمَوَاتِ وَلَا فِي الْأَرْضِ وَمَا هُمْ فِيهِمَا مِنْ شَرِكٍ ۚ وَمَا لَهُ مِنْهُمْ مِّنْ ظَهِيرٍ ﴿٢٢﴾

Artinya :

“Katakanlah: "Serulah mereka yang kamu anggap (sebagai Tuhan) selain Allah, mereka tidak memiliki (kekuasaan) seberat zarahpun di langit dan di bumi, dan mereka tidak mempunyai suatu sahampun dalam (penciptaan) langit dan bumi dan sekali-kali tidak ada di antara mereka yang menjadi pembantu bagi-Nya”

Surat Saba' ayat 22 ini Allah menjelaskan bahwa segala sesuatu seberat biji zarah pun berjalan atas kekuasaan-Nya. Allah Yang Maha Benar telah mengatur segalanya dapt apabila ada yang menjadikan hal lain sebagai sekutu

bagi-Nya, dia tidak akan memiliki kekuatan seberat biji *zarah* pun (al Jazairi, 2009).

2.1.4. Patofisiologi Menopause

Pada wanita menopause, hilangnya fungsi ovarium secara bertahap akan menurunkan kemampuannya dalam menjawab rangsangan hormon-hormon hipofisis untuk menghasilkan hormon steroid. Saat dilahirkan, wanita mempunyai kurang lebih 750.000 folikel primordial. Dengan meningkatnya usia jumlah folikel tersebut akan semakin berkurang. Pada usia 40-44 tahun rata-rata jumlah folikel primordial menurun sampai 8300 buah, yang disebabkan oleh adanya proses ovulasi pada setiap siklus juga karena adanya apoptosis yaitu proses folikel primordial yang mati dan terhenti pertumbuhannya. Proses tersebut terjadi terus-menerus selama kehidupan seorang wanita, hingga pada usia sekitar 50 tahun fungsi ovarium menjadi sangat menurun. Apabila jumlah folikel mencapai jumlah yang kritis, maka akan terjadi gangguan sistem pengaturan hormon yang berakibat terjadinya insufisiensi korpus luteum, siklus haid anovulatorik dan pada akhirnya terjadi oligomenore (Speroff, 2005).

Perubahan-perubahan dalam sistem vaskularisasi ovarium sebagai akibat proses penuaan dan terjadinya sklerosis pada sistem pembuluh darah ovarium diperkirakan sebagai penyebab gangguan vaskularisasi ovarium. Apabila folikel sudah tidak tersedia berarti wanita tersebut telah memasuki masa menopause. Pada usia menopause berat ovarium tinggal setengah sampai sepertiga dari berat sebelumnya. Terjadinya proses penuaan dan penurunan fungsi ovarium

menyebabkan ovarium tidak mampu menjawab rangsangan hipofisis untuk menghasilkan hormon steroid (Speroff, 2005).

Ovarium pada saat menopause tidak lagi menghasilkan estradiol (E2) atau inhibin dan progesteron dalam jumlah yang bermakna, dan estrogen hanya dibentuk dalam jumlah kecil. Oleh karena itu, FSH (*Folicle Stimulating Hormone*) dan LH (*Luteinizing Hormone*) tidak lagi dihambat oleh mekanisme umpan balik negatif estrogen dan progesteron yang telah menurun dan sekresi FSH dan LH menjadi meningkat dan FSH dan LH plasma meningkat ke tingkat yang tinggi. Fluktuasi FSH dan LH serta berkurangnya kadar estrogen menyebabkan munculnya tanda dan gejala menopause, antara lain rasa hangat yang menyebar dari badan ke wajah (*hot flashes*), gangguan tidur, keringat di malam hari, perubahan urogenital, osteopenia/kepadatan tulang rendah, dan lain – lain (Lubis, 2011).

2.1.5. Premenopause pada Rodentia

Pengamatan kondisi premenopause pada hewan coba dapat dilakukan dengan pengamatan panjang siklus estrus, pengukuran kadar estrogen, atau pengukuran tebal endometrium. Kondisi premenopause mempengaruhi fungsi ovarium sebagai penghasil hormon steroid seperti estrogen dan progesteron yang menyebabkan turunnya hormon estrogen. Kadar estrogen yang rendah ini menyebabkan proliferasi dan kornifikasi sel-sel epitel vagina terganggu dan tidak terjadi proses penadukan sel. Akibatnya, proses penadukan yang

mengindikasikan terjadinya fase Estrus akan memendek, keadaan inilah yang dianalogikan dengan kondisi menopause (Nursyah, 2012).

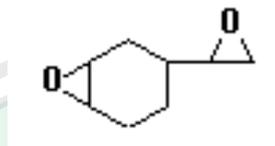
Fase estrus mengindikasikan adanya peningkatan pertumbuhan dan pematangan folikel ovarium karena secara normal aktivitas estrus tidak akan terjadi sebelum folikel yang bertumbuh dan matang terlihat di dalam ovarium. Panjang fase estrus ini akan mempengaruhi panjang siklus estrus dari hewan coba. Hasil penelitian Nursyah (2012) menyatakan bahwa panjang siklus estrus tikus normal adalah 108 jam, sedangkan tikus ovariektomi adalah 74 jam. Hal ini menunjukkan bahwa kadar estrogen yang rendah akan memperpendek fase Estrus dan akan menyebabkan pendeknya siklus estrus tikus secara keseluruhan.

Penelitian yang dilakukan oleh Wiyasa (2005) yakni pembuatan hewan coba sebagai model menopause (hipoestrogenik) dilakukan dengan cara ovariektomi pada tikus wistar dan dilakukan pengamatan pada 2 minggu setelah proses ovariektomi. Hasil pengamatannya adalah didapatkan data kadar estradiol adalah < 9 pg/ml, kadar FSH $< 0,10$. Selain itu hasil gambaran apusan vagina didominasi oleh sel epitel parabasal dan intermedier dengan rerata berat uterus 0,5477 gram dan rerata tebal endometriurnya adalah 0,5 mm.

2.2. VCD (4-Vinyl cyclohexane dioxide)

VCD atau 4-Vinyl cyclohexane dioxide merupakan senyawa dengan rumus kimia $C_8H_{12}O_2$, banyak dikenal dengan sinonim 7-Oxabicyclo (4.1.0) heptanes; 3-(epoxyethyl); 1,2-Epoxy-4-(epoxyethyl) cyclohexane; 1-Epoxyethyl-3,4-epoxycyclohexane; Vinyl-4-cyclohexene diepoxide; 1-Vinyl-3-cyclohexane dioxide;

4-Vinyl-1-cyclohexane diepoxide. Mempunyai titik didih : 227⁰ C, titik beku : -55⁰ C dan sifat fisiknya cairan ini tak berwarna atau kuning pucat. Rumus struktur VCD seperti pada gambar 2.3 (Potter, 1996) :



Gambar 2.3 Struktur Kimia VCD (*4-Vinyl Cyclohexene dioxide*)

Bahan kimia VCD (*4-Vinyl cyclohexane dioxide*) banyak digunakan sebagai bahan pengendali kesuburan tikus yang dikembangkan di beberapa negara maju. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sasaran kerja VCD pada mencit betina adalah spesifik pada folikel tingkat primordial dan primer. Pemberian VCD mengakibatkan tidak terjadinya regenerasi folikel sel telur sehingga individu sasaran menjadi mandul. Rusaknya folikel mengakibatkan penurunan produksi hormon LH (*Luteinizing hormon*). Hal ini akan terus berlanjut hingga menyebabkan terganggunya proses perkembangan folikel sehingga tidak terjadi ovulasi (Chamber, 1999 dalam Sudarmaji, 2010).

Penelitian oleh Hu (2001), pemberian VCD dengan dosis 80 mg/kgBB selama 15 hari bersifat ovotoksik melalui mekanisme percepatan atresia alami (apoptosis) yang ditandai dengan peningkatan protein ekspresi apoptosis yakni caspase-3, caspase-8, caspase-9. Adapun target VCD adalah folikel preantral yakni folikel primordial dan folikel primer.

4-Vinyl cyclohexene dioxide (VCD) adalah metabolit dari 4 - vinylcyclohexene (VCH), yang merupakan terbentuk dari dimerisasi dari 1,3-

butadiena sebagai produk sampingan dalam pembuatan pestisida, karet dan plastik. Induksi VCD dosis 80 mg/kgBB selama 10 hari diketahui menyebabkan degradasi rendah berat molekul DNA, perubahan morfologi dan peningkatan *bax*, yakni peningkatan ekspresi mRNA pengkode kematian sel. Kehancuran folikel akibat induksi VCD adalah melalui fisiologis kematian sel dan apoptosis. Apoptosis dapat dipicu oleh beragam rangsangan mulai dari stres intraseluler ke reseptor sinyal ekstraseluler (Hu, 2001).

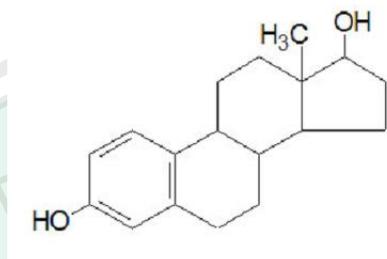
Penelitian menggunakan VCD sebagai perlakuan terjadinya inovulasi telah dilakukan oleh Acosta (2010). Penelitian ini menggunakan VCD karena induksi bahan tersebut dapat menyebabkan hilangnya hormon transisi. Hal ini menyebabkan kerusakan folikel ovarium pada tikus dengan cara merusak folikel primordial dan primer melalui percepatan proses atresia alami. Selain itu, induksi VCD pada hewan pengerat menyebabkan jaringan interstitial ovarium menurun,

2.3. Estrogen dan Fitoestrogen

2.3.1. Estrogen

Estrogen merupakan hormon steroid dengan 18 atom C dan dibentuk terutama dari 17-ketosteroid androstendion. Estrogen alamiah yang terpenting adalah estradiol (E2), estron (E1), dan estriol (E3). Secara biologis, estradiol adalah yang paling aktif. Perbandingan khasiat biologis dari ketiga hormon tersebut $E2 : E1 : E3 = 10 : 5 : 1$. Potensi estradiol 12 kali potensi estron dan 8 kali estriol sehingga estradiol dianggap sebagai estrogen utama (Speroff, 2005). Struktur kimia estrogen secara umum adalah gelang A dari inti steroidnya selalu

tidak jenuh, ikatan rangkap terdapat pada atom carbon nomor 1-2, 3-4 dan 5-10, sedangkan pada carbon nomor 3 selalu terdapat gugusan OH (Gambar 2.4.) (Partodiharjo, 1992).



Gambar 2.4. Struktur Estrogen (Partodiharjo, 1992).

Fungsi fisiologis estrogen antara lain adalah pada metabolisme dengan penambahan sintesa *growth hormone*, percepatan pertumbuhan tulang, *sex skin* pada primata, penambahan berat uterus, kontraksi fimbriae menjelang ovulasi, kornifikasi sel epitel vagina, pertumbuhan saluran dalam kelenjar susu. Selain itu estrogen pada teka interna dalam folikel ovarium dapat mengumpan balik secara positif atau negatif dengan FSH dan LH pada hipofisa (Partodiharjo, 1992).

Sumber estrogen dihasilkan oleh ovarium, plasenta dan ardenal cortex. Macam-macam estrogen antara lain adalah *eestrone*, *estriol* dan *estradiol*. Sintesis estrogen dalam folikel ovarium dipengaruhi oleh hormon FSH, jalurnya adalah asetat akan diubah menjadi kolesterol dan melalui reaksi enzimatik, kemudian kolesterol diubah menjadi hormon steroid (Partodiharjo, 1992).

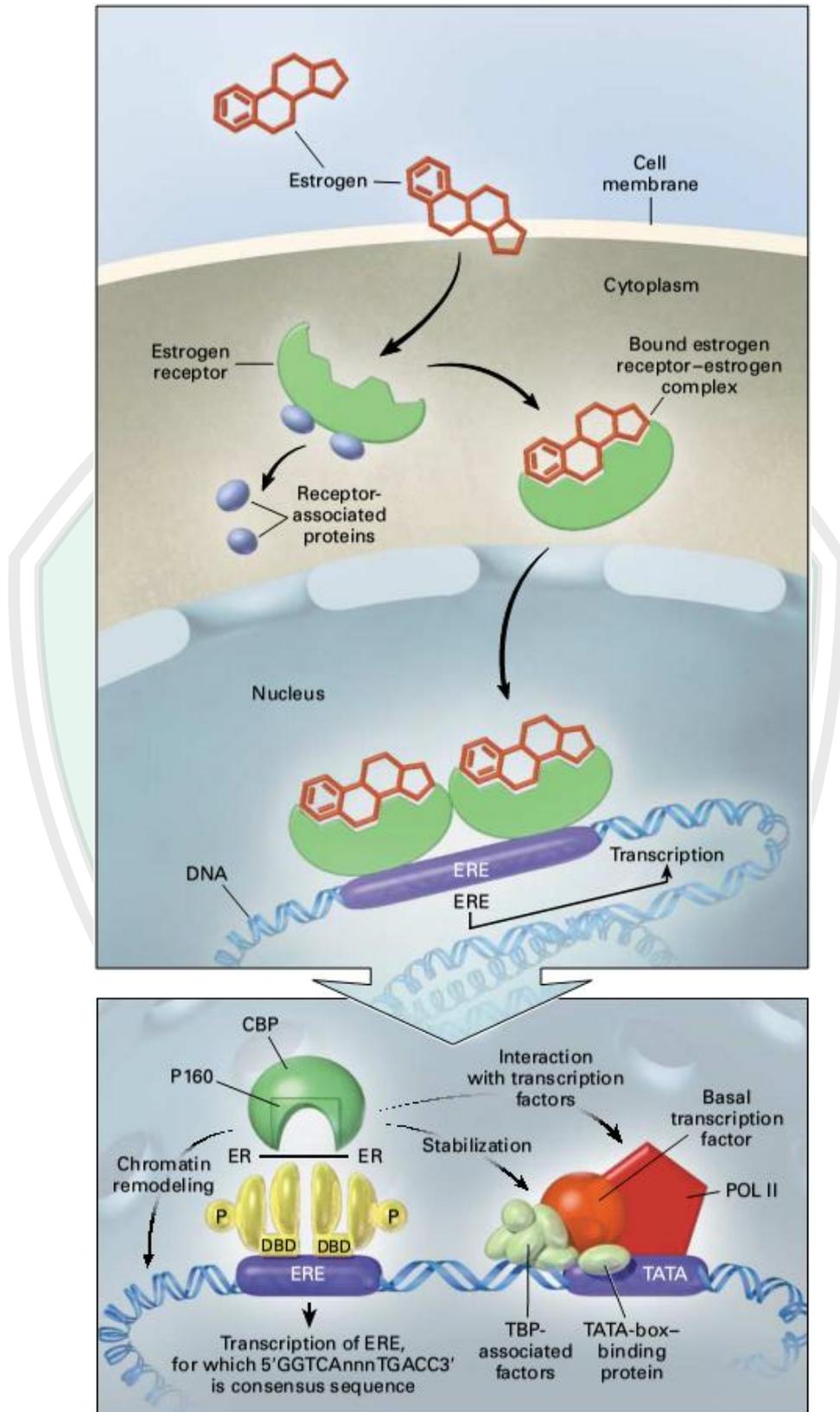
Kadar basal FSH yang rendah mendorong perubahan menjadi estrogen, kecepatan sekresi estrogen oleh folikel terutama bergantung pada kadar LH dalam darah, yang terus meningkat selama fase folikel. Selain itu sewaktu folikel

terus tumbuh, estrogen yang dihasilkan juga meningkat karena bertambahnya jumlah sel folikel penghasil estrogen. Estrogen bekerja pada pituitari anterior dan hipotalamus untuk mengatur sistem mekanisme umpan balik. Biasanya mekanisme ini bersifat negatif, oleh karena konsentrasi estrogen yang tinggi dalam waktu yang lama menyebabkan terjadi mekanisme positif untuk merangsang LH (Sherwood, 2001).

Fungsi estrogen pada uterus memicu proliferasi endometrium dan memperkuat kontraksi otot uterus (Iswayuni, 2011). Pengaruh estrogen pada uterus adalah peningkatan pertumbuhan uterus. Frekuensi mitosis endometrium selama fase folikular siklus primata dapat dikorelasikan dengan aksi estrogen, selain itu estrogen juga mempunyai pengaruh terhadap tonus otot uterus. Berat kering uterus yang diberi estrogen mulai meningkat sesudah 12 jam dan terjadi gelombang kedua imbibisi air 20 sampai 24 jam setelah suntikan. Pada saat ini, terjadi penambahan kecepatan inkorporasi radioaktivitas asam amino C^{14} ke dalam jaringan uterus. Pertambahan berat kedua ini berkorelasi dengan proliferasi sel dan akumulasi benda padat uterus. Selain itu, kandungan asam ribonukleat (RNA) uterus meningkat antara 6 sampai 24 jam sesudah mulainya pemberian estrogen awal dan sesudah itu terjadilah akumulasi protein. Respirasi, demikian juga glikolisis sangat bertambah 20 jam kemudian. Tidak terdapat peningkatan asam deoksiribonukleat (DNA) dalam 24 jam pertama, namun apabila rangsangan hormon diulang-ulang maka terjadi pertambahan antara 40 sampai 72 jam (Turner, 1988).

Mekanisme kerja estrogen dalam tubuh tidak lepas dari reseptor estrogen. Jaringan target dipengaruhi oleh molekul estrogen yang semuanya mengandung reseptor estrogen, ketika molekul estrogen bersirkulasi dalam aliran darah maka akan memberi efek hanya pada sel – sel yang mengandung reseptor estrogen. Gen reseptor dikenal sebagai reseptor hormon estrogen adalah RE- α , namun pada tahun 1996 ditemukan jenis reseptor estrogen lain yaitu RE- β , kedua gen ini ditemukan pada kromosom yang berbeda (Liu, 2005). Looe and Stancel (2006) melaporkan bahwa RE- α terekspresi paling banyak pada saluran reproduksi wanita, terutama uterus, vagina dan ovarium, glandula payudara, hipotalamus, sel endotel dan sel otot polos vaskuler. RE- β pada colon, tulang, otak dan pembuluh darah (Cooke, 1998).

Estrogen harus menempel pada reseptornya yang terdapat dalam sel. Gen reseptor estrogen bertugas mengkode protein yang berfungsi sebagai reseptor estrogen yaitu ligan mengaktivasi faktor transkripsi beberapa domain penting sebagai tempat berikatan dengan hormon. Protein yang dihasilkan terlokalisasi pada nukleus, baik estrogen maupun pada reseptornya merupakan faktor penting dalam pertumbuhan dan fungsi organ reproduksi. Proses proliferasi yang terjadi pada sel dimulai dengan estrogen yang menembus membran sel kemudian berikatan dengan reseptor. Ikatan ini menyebabkan perubahan konformasi reseptor kemudian masuk ke dalam nukleus untuk menginisiasi terjadinya transkripsi dan translasi yang menghasilkan protein pengkode proliferasi sel. Pre inisiasi proses transkripsi membutuhkan beberapa protein termasuk TATA Box serta faktor transkripsi lainnya (Gruber, 2002).



Gambar 2.5. Mekanisme Kerja Estrogen terhadap Reseptornya (Gruber, 2002).

2.3.2. Fitoestrogen

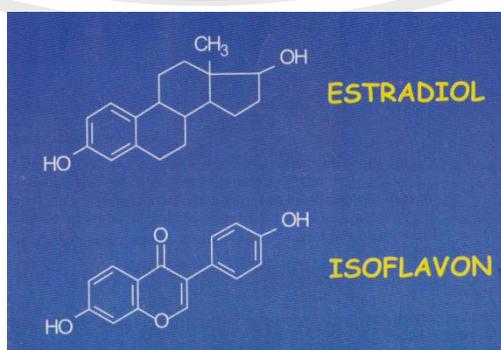
Fitoestrogen merupakan zat yang berasal dari tumbuh – tumbuhan yang memiliki struktur kimia mirip dengan estrogen, tetapi efek estrogennya sangat lemah. Banyak dijumpai pada kedelai, kulit bengkuang, lidah buaya, kacang tunggak, sayur – sayuran, biji padian, serta rempah – rempah. Terdapat beberapa jenis seperti Ligan (enterolakton, enterodiol), Isoflavon (genistein, daidzein, formononetin, equol), Coumestan (coumestrol), Lakton (zerealenon) dan Sterol (Sitosterol) (Baziad, 2003).

Isoflavon bekerja melalui reseptor estrogen (agonis), seperti banyak yang dijumpai di susunan saraf pusat, pembuluh darah, tulang dan kulit. Isoflavon dapat juga disebut sebagai SERM (*Selective estrogen receptor modulator*), karena tidak memiliki efek terhadap uterus dan payudara. Namun, bila kadar estrogen dalam tubuh tinggi, isoflavon dapat bersifat antiestrogen (antagonis), dapat menghilangkan keluhan sindrom prahaid pada wanita usia muda, dapat mengurangi pembesaran miom uterus, mengurangi keluhan akibat endometriosis dan dapat digunakan untuk pengobatan hyperplasia endometrium (Baziad, 2003).

Mekanisme kerja fitoestrogen dalam jaringan adalah dengan berkaitan pada reseptor estrogen. Namun, fitoestrogen memiliki potensi yang jauh lebih kecil (0,01 – 0,001) dari kekuatan estrogen alami. Struktur kimia fitoestrogen memiliki kemiripan dengan struktur kimia estrogen pada mammalia. Cincin fenolat pada isoflavon merupakan struktur penting pada sebagian besar

komponen isoflavon yang berfungsi untuk berikatan dengan reseptor (Sitasiwi, 2008).

Fitoestrogen mempunyai struktur kimia serupa dengan penilnaptalen yang menyerupai rumus bangun hormon estrogen (Gambar 2.6). Khasiat serupa estrogen ini diduga bersifat agonis atau antagonis, lemah tergantung pada faktor-faktor metabolisme, konsentrasi estrogen endogen, jenis kelamin serta keadaan menopause. Rumus bangun ini juga hampir sama dengan zat anti estrogen yaitu tamoxifen. Adanya gugus OH pada fitoestrogen, estradiol dan dietilstilbesrol merupakan salah satu persyaratan untuk aktivitas estrogenik. Reseptor estrogen mampu mengadakan ikatan dengan beberapa komponen yang mempunyai persamaan struktur dengan estrogen seperti genistein. Isoflavon memiliki struktur difenolik yang mempunyai potensi estrogen sintetis dietilstilbesrol dan heksestrol. Zat aktif lainnya dari fitoestrogen adalah lignan yang pada umumnya ditemukan pada pohon-pohonan yang tumbuh tinggi. Seperti halnya isoflavon, struktur kimia lignan tumbuh-tumbuhan berbeda dengan lignan dari binatang. Meskipun lignan tidak menunjukkan dampak terhadap fungsi rahim namun oleh beberapa peneliti dianggap mempunyai sifat estrogenik (Biben, 2012).



Gambar 2.6 Struktur Fitoestrogen Isoflavon mempunyai kemiripan dengan Struktur Estradiol (Baziad, 2003).

Satu tanaman dapat mengandung lebih dari satu gugus aktif fitoestrogen yaitu isoflavon, lignan atau kaumestan. Kacang kedelai misalnya gugus yang terbanyak dikandungnya adalah isoflavon disamping lignan dan kaumestan, sedangkan kacang tanah, gugus utamanya adalah kaumestan disamping adanya gugus lain. Unsur utama isoflavon adalah genistein dan daidzein yang umumnya berada dalam keadaan ikatan inaktif glukosida. Olahan tumbuhan golongan fitoestrogen ini tergantung cara atau tekniknya, dapat mengurangi atau menambah aktivitas unsur isoflavon yang ada di dalamnya (Biben, 2012).

2.4. Daun Katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.)

2.4.1. Biologi Tanaman Katu

Sauropus androgynus (L.) Merr. atau sinonimnya adalah *Sauropus albicus* B1., *Sauropus indicus* Wight, *Sauropus sumatranus* Miq. Merupakan tanaman yang dikenal dengan nama umum Katu atau nama daerahnya adalah Simani (Minangkabau), Cekop manis (Melayu), Katuk (Sunda), Katu (Jawa Tengah) dan Karekur (Madura) (Aspan, 2008).

Deskripsi tanaman katu yakni habitus berupa perdu setinggi 2,5-5 m. Batang berkayu, berbentuk bulat dengan bekas daun yang tampak jelas. Batang tegak, saat masih muda berwarna hijau dan setelah tua berwarna coklat kehijauan. Daun berupa daun majemuk, berbentuk bulat telur dengan ujung runcing dan pangkal tumpul. Tepi daun rata, panjang daun 1,5-6 cm, lebar daun 1-3,5 cm. Daun *Sauropus androgynus* mempunyai pertulangan menyirip, bertangkai pendek, dan berwarna hijau keputihan pada bagian atas, hijau terang

pada bagian bawah. Bunga majemuk, berbentuk seperti payung, berada di ketiak daun. Kelopak berbentuk bulat telur, berwarna merah-ungu. Kepala putik berjumlah tiga, berbentuk seperti ginjal. Benang sari tiga, panjang tangkai 5-10 mm. Bakal buah menumpang dan berwarna ungu. Buah buni, berbentuk bulat, beruang tiga, dengan diameter $\pm 1,5$ mm, dan berwarna hijau keputih-putihan-keunguan. Setiap buah berisi tiga biji. Biji bulat, keras, berwarna putih. Akarnya berupa akar tunggang dan berwarna putih kotor (Aspan, 2008).

Menurut Aspan (2008), klasifikasi daun katu adalah sebagai berikut:

Kerajaan : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Bangsa : Euphorbiales

Suku : Euphorbiaceae

Marga : *Sauropus*

Jenis : *Sauropus androgynus* (L.) Merr



Gambar 2.7 Tanaman Katu (Kiri) dan Daun Katu (Kanan) (Aspan, 2008).

Daun katu mengandung tanin, saponin, alkaloid, dan flavonoid. Level tanin yang optimum perlu diperhatikan untuk mencegah terjadinya respon pertumbuhan yang buruk. Saponin dalam katu dapat menurunkan permeabilitas membran sel mukosa sehingga mempengaruhi transpor aktif nutrisi. Saponin mengakibatkan enzim-enzim yang terdapat dalam membran sel mukosa usus kehilangan aktivitasnya dalam membantu uptake komponen nutrisi ke dalam usus. Pada kondisi tertentu flavonoid bersama dengan asam askorbat dapat memiliki aktivitas fungsional yang mendukung pertumbuhan, namun keracunan flavonoid secara farmakologis pada sisi yang lain juga dapat menurunkan penampilan ternak (Suprayogi, 2000).

Setiap makhluk hidup, termasuk tumbuh-tumbuhan yang ditumbuhkan oleh Allah Subhanahu wa Ta'ala tidak pernah bernilai sia-sia karena senantiasa dibekali dengan manfaat, terutama bagi kehidupan manusia. Oleh karena itu manusia hendaknya memperhatikan hal tersebut. Allah menumbuhkan berbagai tumbuhan yang baik bukan berarti hanya baik dalam segi morfologi saja, akan tetapi juga baik dan bermanfaat bagi kehidupan manusia termasuk sebagai obat. Penelitian dengan objek pemanfaatan tumbuhan sebagai terapi herbal merupakan perintah Allah yang tersirat dalam al Qur'an bahwa Dia menumbuhkan semua tumbuhan yang bersifat baik untuk diambil manfaatnya, yakni dalam surat Asy-Syu'araa' ayat 7:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya :

“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?” (QS 26 : 7).

Ayat di atas menjelaskan bahwa makna dari (tumbuhan yang baik). Tumbuhan yang Allah ciptakan tidak ada yang tidak baik. Semuanya mengandung manfaat sehingga dunia ilmu fitofarmaka (tumbuhan obat) dapat dikembangkan seiring perkembangan ilmu pengetahuan saat ini serta dapat dibuat sesuai kebutuhan manusia (as-Sayyid, 2006).

Setiap makhluk hidup di muka bumi ini tidak diciptakan dalam keadaan yang sia-sia, semuanya diciptakan dengan bekal manfaat untuk kehidupan manusia. Hal ini juga hendaknya menjadi motivasi bagi manusia untuk senantiasa menggali keilmuan dan memuji keagungan-Nya sebagaimana firman Allah dalam surat Al-Imran 190-191 :

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾ الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya :

“Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal” (QS 3 : 190)

“(yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadaan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata) : “Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, maka peliharalah kami dari siksa neraka” (QS 3 : 191).

Surat Ali Imran ayat 190-191 ini menjelaskan bahwa orang yang berakal (*Ulu al-Bab*) adalah orang yang melakukan dua hal yaitu *tazakkur* yakni mengingat (Allah), dan *tafakkur*, memikirkan (ciptaan Allah). Sementara Imam Abi al-Fida mengatakan bahwa yang dimaksud dengan *Ulu al-Albab* adalah :

العقل التم الزكية التي تدرك الأشياء على جليتها وليس كالصم البكم الذين لا يعقلون yaitu orang-orang yang akalnya sempurna dan bersih yang dengannya dapat ditemukan berbagai keistimewaan dan keagungan mengenai sesuatu, tidak seperti orang yang buta dan gagu yang tidak bisa berfikir. Adanya fenomena yang ada di dunia ini akan membawa orang-orang yang berakal yang memikirkannya akan menyadari keagungan Allah Subhanahu wa Ta’ala. Melalui upaya inilah manusia dapat mencapai kebahagiaan dan keselamatan hidup (Ar-Rifa’i, 2006).

2.4.2. Kandungan Isoflavon Daun Katu

Katu banyak mengandung nutrisi yang bermanfaat yaitu protein, lemak, kalsium, fosfat, besi, steroid, flavonoid, polifenol, vitamin A, B, C (244 mg/100 mg), dan E (4.16%) yang baik bagi fungsi reproduksi. Hasil penelitian Kelompok Kerja Nasional Tumbuhan Obat Indonesia menunjukkan bahwa tanaman katu mengandung beberapa golongan senyawa kimia, antara lain

alkaloid, protein, lemak, vitamin, mineral, saponin, flavonoid, dan tannin. Katu mengandung asam lemak jenuh dan tak jenuh, serta kelompok fitosterol yang lebih banyak dibandingkan jenis sayuran lainnya sehingga dapat dijadikan sumber fitosterol yaitu sebesar 2.14% yang terdiri atas stigmasterol, sitosterol, dan fukosterol (Subekti, 2007).

Wijono (2003) melakukan isolasi dan identifikasi flavonoid pada daun katu (*Sauropus androgynus* (L.) Merr) hasilnya adalah enam senyawa flavonoid telah berhasil diisolasi dari daun katu dari ekstrak etanol 95%. Setelah dilakukan identifikasi, salah satu senyawa flavonoid tersebut adalah rutin (kuersetin-3-rutinoside), sedangkan 5 senyawa lainnya mengarah kepada golongan flavonol OH-3 tersulih, atau golongan flavon. Senyawa rutin dapat digunakan sebagai zat identitas untuk daun katu. Disarankan untuk dilakukan identifikasi lebih lanjut terhadap senyawa flavonoid yang telah berhasil diisolasi, dengan menggunakan peralatan yang lebih canggih.

Penelitian lain oleh Zuhra (2008) menyatakan bahwa daun katu mempunyai kandungan antioksidan yang kuat, hal ini dapat diketahui dari uji aktivitas antioksidan daun katu dengan nilai IC_{50} (harga konsentrasi efektif) sebesar 80,81. Selain itu semakin tinggi konsentrasi sampel yang digunakan maka nilai absorbansi larutan DPPH pada spektrofotometer semakin menurun, ini menunjukkan adanya aktivitas antioksidan dari sampel.

2.5. Mencit (*Mus musculus*)

2.5.1. Karakter dan Reproduksi Mencit

Mencit (*Mus musculus* L.) termasuk mamalia pengerat (rodensia) yang cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, variasi genetiknya cukup besar serta sifat anatomisnya dan fisiologisnya terkarakteristik dengan baik. Mencit yang sering digunakan dalam penelitian di laboratorium merupakan hasil perkawinan tikus putih “*inbreed*” maupun “*outbreed*”. Dari hasil perkawinan sampai generasi 20 akan dihasilkan strain-strain murni dari mencit (Akbar, 2010).

Menurut Jasin (1986) klasifikasi mencit (*Mus musculus*) adalah :

Sub Kingdom : Metazoa

Phylum: Chordata

Sub Phylum: Vertebrata

Sub Classis : Tetrapoda

Classis : Mammalia

Ordo : Rodentia

Familia : Muridae

Genus : Mus

Spesies : *Mus musculus*

Mencit (*Mus musculus* L.) memiliki ciri-ciri berupa bentuk tubuh kecil, berwarna putih, memiliki siklus estrus teratur yaitu 4-5 hari. Kondisi ruang untuk pemeliharaan mencit (*Mus musculus* L.) harus senantiasa bersih, kering dan jauh dari kebisingan. Suhu ruang pemeliharaan juga harus dijaga kisarnya

antara 18 – 19⁰ C serta kelembaban udara antara 30-70%. Adapun gambar mencit seperti pada Gambar 2.6. (Akbar, 2010) :



Gambar 2.8. Mencit (*Mus musculus* L.) (Akbar, 2010).

Mencit membutuhkan makanan setiap harinya sekitar 3-5 g, diantaranya faktor yang perlu diperhatikan dalam memberikan makanan kepada mencit yaitu kualitas bahan pangan terutama daya cerna dan palatabilitas. Hal ini dikarenakan kualitas makanan mencit akan berpengaruh terhadap kondisi mencit secara keseluruhan diantaranya kemampuan untuk tumbuh, berbiak ataupun perlakuan terhadap pengobatan. Data biologis mencit seperti pada tabel 2.1 (Kusumawati, 2004).

Alat reproduksi mencit jantan terdiri dari sepasang testis, uretra dan penis. Sedangkan mencit betina terdiri dari sepasang ovarium, oviduct, uterus, cervix dan vagina. Mencit betina mempunyai lima pasang kelenjar mammae dengan tiga diantaranya terletak di daerah *cervicothorax* dan dua lainnya di daerah *linguoabdominalis*. Pengaruh luar seperti suara keras, pakan, cahaya, kepadatan dalam kandang memegang peranan penting dalam proses reproduksi yang akan secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi *hypothalamic pituitary axis* yang berkaitan dengan fungsi ovarium dan testis. Data reproduksi mencit seperti pada tabel 2.2 (Kusumawati, 2004).

Tabel 2.1 Data Biologis Mencit

Parameter	Ukuran Normal
Berat badan :	
Jantan (gram)	20 – 40
Betina (gram)	18 – 35
Lama hidup (tahun)	1 – 3
Temperatur tubuh ($^{\circ}\text{C}$)	36,5
Kebutuhan air	ad libitum
Kebutuhan makanan (g/hari)	4 – 5
Pubertas (hari)	28 – 49
Mata membuka (hari)	12 – 13
Tekanan darah :	
Systolik (mmHg)	133 – 160
Diastolik (mmHg)	102 – 110
Frekuensi respirasi (per menit)	163
Tidal volume (ml)	0,18 (0,09 – 0,38)

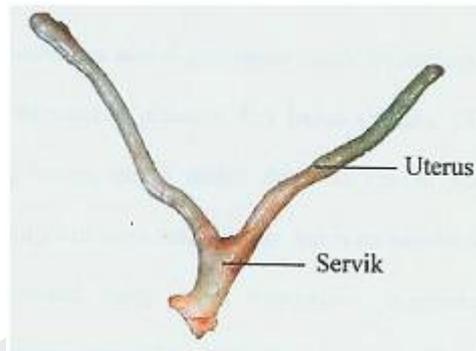
Tabel 2.2. Data Reproduksi Mencit

Parameter	Ukuran Normal
Tipe siklus estrus	Poliestrus
Lama siklus estrus	4 – 5 hari
Estrus	9 – 20 jam
Mekanisme ovulasi	Spontan
Lama kebuntingan	19 – 20 hari
Jumlah anak	4 – 8
Berat anak lahir	1 – 3 g
Umur sapih	18 – 21 hari
Berat anak sapih	10 – 12 g

2.5.2. Uterus Mencit

Uterus Mencit (*Mus musculus L.*) mempunyai bentuk yang berbeda dengan uterus manusia. Uterus mencit mempunyai 2 buah tanduk dan 1 bagian ekor. Bentuk uterus menyerupai huruf “Y” dengan tangkai yang sangat pendek. Bagian terbesar pada jaringan ini merupakan sebuah otot, dengan dinding terluar berbentuk longitudinal dan disusun oleh serat otot polos. Sedangkan dinding sebelah dalam berbentuk sirkular dan juga disusun oleh serat otot polos (Rugh, 1968 dalam Muchsin, 2009).

Uterus terdiri dari *cornua*, *corpus*, dan *cervix*. Uterus mencit merupakan uterus dengan dua *cornua* yang bermuara sebelum *cervix*. Uterus terus menerima vaskularisasi dari arteri uterine media, arteri utero-ovariorum dan suatu cabang dari arteria pudenda interna serta diinervasi oleh serabut – serabut saraf simpatik dari daerah lumbal dan thoracal yang membentuk plexus uteris dan plexus pelvis. Ukuran uterus akan berubah – ubah selama siklus estrus. Menjelang proestrus cairan lumen terkumpul dalam uterus dan uterus menjadi sangat kontraktile. Kemudian saat estrus, uterus akan membesar dan mengembung karena akumulasi cairan lumen. Hal ini karena estrogen dalam konsentrasi tinggi akan menyebabkan peningkatan vaskularisasi dan aktivitas mitosis uterus yang lebih besar sehingga mengakibatkan bobot uterus bertambah. Saat diestrus, uterus akan mengecil kembali dan sedikit bersifat kontraktile (Turner, 1976).

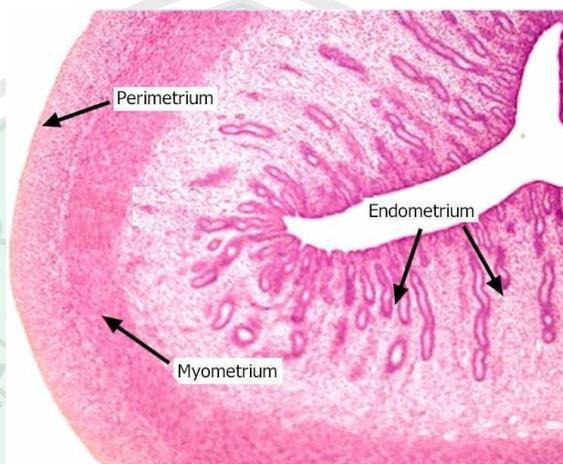


Gambar 2.9. Uterus Mencit (Puspitadewi, 2007).

Dinding uterus terdiri dari tiga lapisan. Lapisan pertama adalah membran serosa atau perimetrium yang merupakan dinding terluar dari uterus. Lapisan kedua adalah miometrium, berupa lapisan otot polos yang terdiri dari tiga lapis dari luar ke dalam yaitu serabut-serabut otot polos yang berjalan longitudinal, lapis tengah yang mengandung urat syaraf dan pembuluh darah, serta lapisan serabut otot polos yang berbentuk sirkular. Lapisan ketiga adalah endometrium, lapisan yang merupakan dinding lumen uterus dan terdiri atas epitel, lapisan kelenjar-kelenjar uterus dan tenunan pengikat (Partodihardjo, 1992).

Uterus merupakan salah satu organ reproduksi betina yang berfungsi sebagai penerima dan tempat perkembangan ovum yang telah dibuahi. Uterus pada mencit berupa tabung ganda, disebut tipe dupleks. Dinding uterus terdiri dari tiga lapisan utama, yaitu lapisan paling dalam yang disebut endometrium, miometrium merupakan lapisan tengah dan perimetrium yang merupakan lapisan terluar (Gambar 2.10.) (Burkett, 2009 *dalam* Sitasiwi, 2008). Lapisan perimetrium atau membrana serosa merupakan lapisan dinding terluar. Lapisan miometrium terdiri dari 3 lapis dari luar ke dalam yaitu serabut urat daging licin yang berjalan longitudinal, lapis tengah mengandung urat syaraf dan pembuluh

darah, serta lapis ketiga adalah serabut urat daging licin yang berjalan circular. Lapisan terdalam yakni lapisan endometrium yaitu lapisan dinding lumen uterus dan terdiri atas epitel, lapisan kelenjar uterus dan tenunan pengikat (Partodiharjo, 1992 ; Junqueira, 1980).

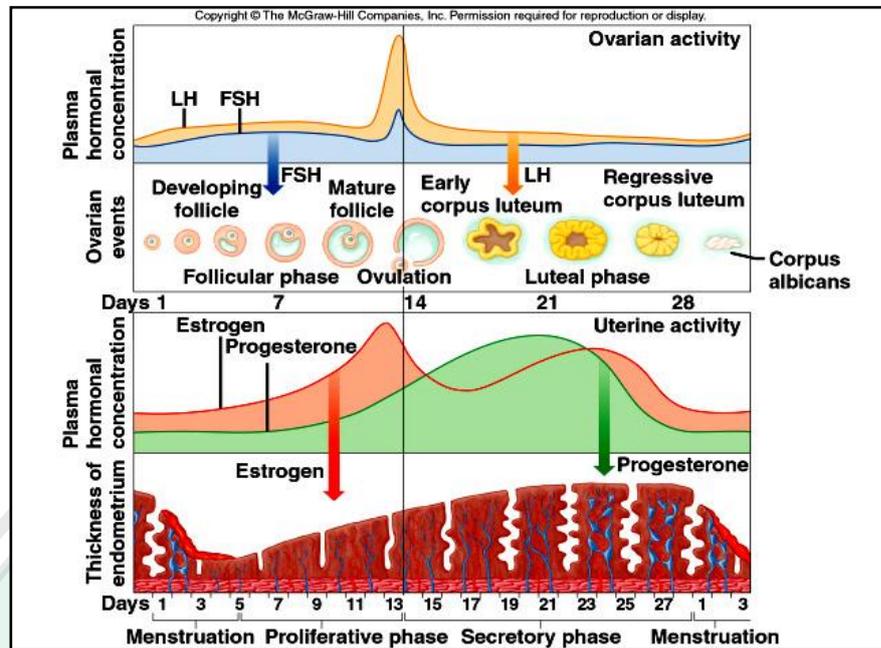


Gambar 2.10. Sayatan melintang uterus menciit dengan metode paraffin (Pewarnaan HE, Perbesaran 40x) (www.scistudytime.com)

Epitelium lumen uterus berbentuk *simple columnar*. Pada wanita terdapat silia yang bergerak menuju serviks, pada uterus hewan menyusui tidak didapatkan silia semacam ini. Kelenjar uterus merupakan komponen terpenting dari endometrium. Kelenjar ini terbentuk dari invaginasi sel-sel epitel dan menyerupai tabung. Tabung-tabung kelenjar ini lumennya merupakan terusan dari permukaan endometrium, jadi juga dilapisi epitel *simple columnar*. Kelenjar yang berupa tabung ini adakalanya berupa tabung lurus, pendek, adakalanya panjang berkelok kelok, tergantung pada fase siklus birahi hewan tersebut (Partodiharjo, 1992). 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 (Burkett, 2009 *dalam* Sitasiwi, 2008).

Aktivitas siklus uterus non pregnant (tak hamil) dapat dibagi dalam tiga stadium, yaitu stadium proliferasi (folikular), stadium sekretori atau luteal, dan stadium menstruasi. Siklus uterus non pregnant dapat dilihat pada Gambar 2.11. Setiap stadium memiliki tipe dinding uterus yang berlainan. Fase folikuler dimulai pada akhir perdarahan menstruasi dan ditandai oleh regenerasi cepat endometrium. Sel epitel dan sisa kelenjar yang telah terlepas selama fase menstruasi terbentuk kembali pada permukaan mukosa endometrium (Leeson, 1986). Pada stadium sekretoris, endometrium menjadi bertambah tebal, karena meningkatnya aktivitas sekretoris kelenjar dan cairan edema dalam stroma. Sel-sel kelenjar mengalami hipertrofi karena berkumpulnya sejumlah besar hasil sekresi. Kelenjar menjadi berkelok-kelok, lumen melebar dan sering terisi dengan sekret. Pada stadium menstruasi, epitel dan jaringan pada permukaan endometrium banyak mengalami pelepasan dan keluar sebagai sekret menstruasi. Setelah fase ini dilanjutkan kembali dengan fase folikuler (Fiore, 1986).



Gambar 2.11. Perubahan endometrium wanita selama siklus menstruasi

Perubahan uterus seiring perubahan dalam ovarium, fase siklus estrus, serta perkembangan embrio yakni sebagai berikut (Partodiharjo, 1992) :

1. Estrus

Ketika estrus kelenjar endometrium menghasilkan cairan uterus. Volume cairan uterus sangat sedikit, hanya cukup untuk membasahi lumen uterus. Cairan ini sangat diperlukan untuk kapasitas, selain itu kontraksi uterus membantu spermatozoa mencapai tuba fallopi.

2. Metestrus dan Awal Diestrus

Setelah ovulasi, secara perlahan korpus luteum terbentuk. Sejak korpus luteum terbentuk, hormon progesteronpun dihasilkan. Hormon ini mempengaruhi uterus menjadi tenang. Kelenjar endometrium mulai memanjang, cairan yang dihasilkan sedikit tetapi tetap dihasilkan. Apabila

hasil konseptus berhasil melakukan implantasi maka hewan menjadi bunting dan uterus mengalami perubahan besar secara perlahan.

3. Diestrus

Diestrus ialah bagian dari siklus birahi ketika hewan betina tidak bunting karena telur yang masuk ke dalam uterus tidak dibuahi oleh spermatozoa. Telur yang tidak dibuahi ini kemudian mati dan diresorpsi oleh endometrium. Setelah resorpsi, endometrium mempersiapkan diri untuk peristiwa-peristiwa selanjutnya yaitu estrus, sekresi cairan untuk kapasitas spermatozoa dan persiapan implantasi.

Menurut Hunter (2009), Allah menggambarkan kekuasaan – Nya terhadap kondisi rahim (uterus) yang di dalamnya terdapat perkembangan bayi. Selain itu hal ini dapat dikaitkan dengan keadaan endometrium yang berubah sesuai dengan keadaan hormonal. Kondisi uterus (rahim) dijelaskan dalam al Qur'an surat Ar Ra'd ayat 8 :

اللَّهُ يَعْلَمُ مَا تَحْمِلُ كُلُّ أُنْثَىٰ وَمَا تَغِيضُ الْأَرْحَامَ وَمَا تَزْدَادُ ۚ وَكُلُّ شَيْءٍ عِنْدَهُ بِمِقْدَارٍ ﴿٨﴾

Artinya :

“Allah mengetahui apa yang dikandung oleh setiap perempuan, dan kandungan rahim yang kurang sempurna dan yang bertambah. Dan segala sesuatu pada sisi-Nya ada ukurannya” (QS 13 : 8).

Ayat ini Allah menjelaskan tentang kekuasaan-Nya dalam rahim, Dia mengetahui keadaan rahim yang kurang sempurna karena adanya darah haidh. Keadaan ini kemudian terus berubah-ubah sesuatu hukum, aturan dan ketentuan-

Nya (al Jazairi, 2007). Ayat ini menggunakan ilustrasi semua wanita di alam ini, maka pengetahuan Allah meliputi keadaan rahim semua wanita itu, juga meliputi setiap tetesan darah haidh yang lebih sedikit atau bertambah dalam rahim-rahim tersebut (Quthb, 2003).

2.6. Pengaruh Fitoestrogen terhadap Uterus

Endometrium uterus dilengkapi dengan kelenjar dan pembuluh darah. Perubahan struktur histologi uterus disebabkan karena pada lapisan penyusun dinding uterus memiliki reseptor estrogen, sehingga perubahan struktur lapisan tersebut berjalan seiring dengan perubahan kandungan hormon tersebut sepanjang siklus estrus (Cooke, 1998). Klein *dalam* Winarsi (2005) menyatakan bahwa reseptor estrogen dalam jaringan tubuh terdiri dari dua macam, reseptor alfa ($RE \alpha$) dan reseptor beta ($RE \beta$) dengan tempat distribusi yang berbeda. Reseptor α lebih banyak terdistribusi pada jaringan penyusun organ reproduksi sedangkan reseptor β terdistribusi di luar jaringan reproduksi. Perbedaan letak reseptor ini menyebabkan perbedaan efek paparan senyawa estrogenik pada hewan uji.

Fitoestrogen memiliki dua gugus hidroksil (OH) yang berjarak 11,0 – 11,5 A° pada intinya, sama persis dengan estrogen. Jarak 11 A° dan gugus OH inilah yang menjadi struktur pokok suatu substrat agar mempunyai efek estrogenik, sehingga mampu berikatan dengan reseptor estrogen (Sitasiwi, 2008).

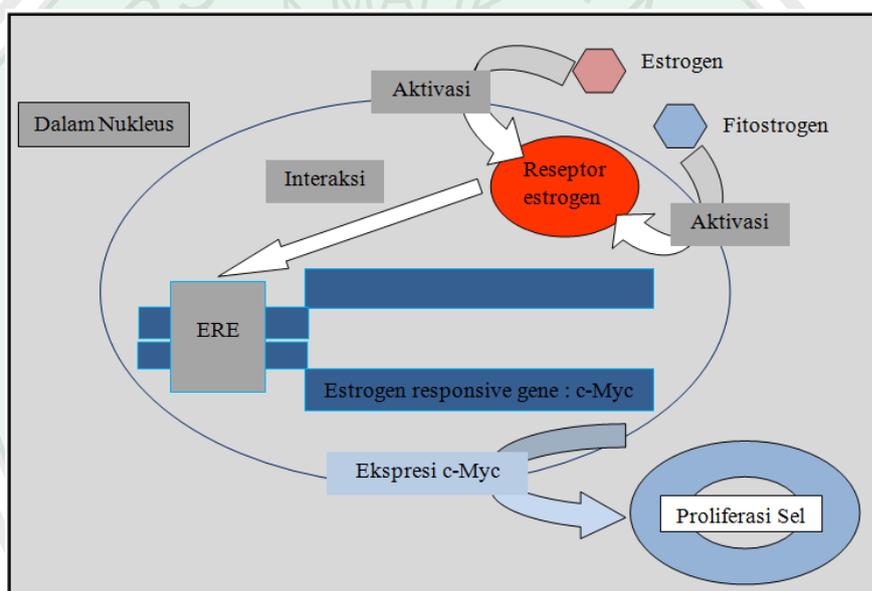
Perkembangan kelenjar terjadi karena estrogen akan menyebabkan proliferasi, morfogenesis, serta sitodiferensiasi jaringan yang memiliki reseptor estrogen (Cooke, 1998). Hasil penelitian oleh Sitasiwi (2008) menunjukkan bahwa

proliferasi, morfogenesis dan sitodiferensiasi kelenjar endometrium terjadi dari fase diestrus sampai fase estrus. Proses proliferasi dan diferensiasi diawali dengan perlekatan estrogen pada reseptor dalam sel – sel penyusun kelenjar endometrium. Selanjutnya gabungan estrogen dan reseptor ini akan mengawali terjadinya sintesis protein dan menyebabkan terjadinya proliferasi dan diferensiasi sel penyusun kelenjar endometrium.

Fitoestrogen merupakan senyawa yang mempunyai rumus kimia menyerupai estrogen. Hasil penelitian efek fitoestrogen telah dilakukan oleh Sari dan Yuniarti (2004) menyatakan bahwa senyawa fitoestrogen mengakibatkan adanya peningkatan RNA di uterus, selanjutnya mengakibatkan dipercepatnya sintesis protein dan mitosis sel-sel di uterus. Akhirnya terjadi peningkatan bobot uterus sebagai hasil akhir proses yang dipicu oleh senyawa mirip estrogen tersebut.

Proses proliferasi yang terjadi di uterus akibat pemberian senyawa fitoestrogen yakni melalui mekanisme seperti yang dijelaskan oleh Cooke, *et al* (1998) yaitu 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.

Supriyati (2008) menyatakan bahwa fitoestrogen mampu bersifat estrogenik disebabkan oleh adanya ikatan antara fitoestrogen dengan reseptor estrogen sehingga terjadi pengaktifan reseptor estrogen. Salah satu *estrogen responsive gene* yang terekspresi dari ikatan fitoestrogen dan reseptor estrogen adalah protein c-Myc. Protein c-Myc yang terekspresi akan memicu terjadinya daur sel dan meningkatkan proliferasi sel-sel uterus melalui jalur klasik signal transduksi estrogen seperti pada gambar 2.12.



Gambar 2.12. Jalur klasik signal transduksi estrogen (Supriyati, 2008).

Mekanisme yang dapat terjadi pada uterus sebagai akibat dari pemberian senyawa isoflavon selain ikatan dengan reseptor adalah melalui *Indirect Receptor Dependet* yaitu dengan cara mempengaruhi kadar estrogen endogen dalam sirkulasi. Salah satu caranya adalah dengan peningkatan gonadotropin-releasing hormon (GnRH). Selain itu menghambat enzim sitokrom P450 CYP1A1 yang berfungsi membetabolisme estrogen endogen estradiol-17 β , apabila enzim tersebut

dihambat maka kadar estradiol yang ada di sirkulasi akan meningkat dan selanjutnya aktifitas RE juga akan meningkat (Safithri, 2005).

Hasil penelitian Agustini (2007) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji Klabet (*Trigonella foenum-graceum* L.) dengan dosis 10mg/200g BB pada tikus betina prepubertal menunjukkan peningkatan berat basah uterus dan perkembangan uterus (diameter uterus dan tebal endometrium). Hal ini disebabkan oleh kandungan fitoestrogen pada biji klabet menyebabkan proliferasi nyata pada uterus.

Nani (2009) menyatakan bahwa Rumput Fatimah (*Anastatica hierochuntica* L.) mempunyai senyawa flavonoid sebagai bahan fitoestrogen. Senyawa ini memiliki kemampuan yang menyerupai estrogen endogen dalam tubuh. Hasil penelitian tentang pengaruh air rendaman rumput fatimah (*Anastatica hierochuntica* L.) terhadap frekuensi kontraksi otot uterus tikus Galur Sprague Dawley pada fase estrus menyatakan bahwa frekuensi kontraksi otot uterus setelah pemberian minum air rendaman rumput fatimah dan distimulasi oksitosin menunjukkan peningkatan frekuensi yang signifikan pada kelompok estradiol.

Bihariddin dalam Sari (2011) melaporkan bahwa pemberian minuman ekstrak daun katu kering pada mencit dari masa kawin sampai partus mengakibatkan terjadinya percepatan involusi uterus yaitu pada hari ke-2 postpartus. Hal ini lebih cepat bila dibandingkan dengan kontrol yaitu pada hari ke-5 postpartus, sedangkan pada pemberian minuman ekstrak daun katu hijau, involusi uterus terjadi pada hari ke-5 postpartus sama seperti kelompok kontrol. Involusi uterus adalah perbaikan uterus ke ukuran dan fungsi normal tidak bunting setelah partus.