BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pengaruh Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap Jumlah Folikel Primer, Jumlah Folikel Sekunder, Jumlah Folikel Tertier, Jumlah Folikel De Graf, Tebal Sel Teka dan Jumlah Korpus Luteum Ovarium Mencit (*Mus musculus*)

4.1.1 Pengaruh Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi terhadap Jumlah Folikel Primer Ovarium Mencit (*Mus musculus*)

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis statistik dengan ANAVA tunggal tentang pengaruh ekstrak daun pegagan dosis tinggi terhadap jumlah folikel primer ovarium mencit diperoleh data yang menunjukkan bahwa Fhitung > Ftabel 5%, sehingga hipotesis H0 ditolak dan H1 diterima, yang artinya terdapat pengaruh nyata dari pemberian dosis ekstrak daun pegagan dosis tinggi terhadap jumlah folikel primer ovarium mencit, sebagaimana yang tercantum dalam tabel 4.1

Tabel 4.1 Ringkasan ANAVA Tunggal tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Dosis Tinggi terhadap Jumlah Folikel Primer Ovarium Mencit

SK	db	JK	KT	F hitung	F tabel 5%
Perlakuan	4	68,8	17,2	3,945	2,87
Galat	20	87,2	4,36		
Total	24	156			

Untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan yang paling berpengaruh terhadap jumlah folikel primer, maka dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) 5%. Berdasarkan hasil uji BNT 5% dari rata-rata jumlah folikel primer pada ovarium, maka didapatkan notasi BNT seperti pada tabel 4.2

Tabel 4.2 Ringkasan BNT 5% tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Dosis Tinggi terhadap Jumlah Folikel Primer Ovarium Mencit

Perlakuan	Rata-rata±SD	Notasi 5%
P4 (350 mg/kg BB)	3,2±2,08	a
P3 (275 mg/kg BB)	4±3,78	a
P2 (200 mg/kg BB)	4,4±1,51	a
P1 (125 mg/kg BB)	5,4±0,70	ab
P0 (Kontrol)	8±0,44	b

Dari hasil tabel 4.2 dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak daun pegagan pada perlakuan P1 (125 mg/kg BB), perlakuan P2 (200 mg/kg BB), perlakuan P3 (275 mg/kg BB) dan P4 (350 mg/kg BB) berbeda dengan perlakuan P0 (kontrol). Berdasarkan hasil notasi BNT 5% diketahui bahwa pada perlakuan P1 (125 mg/kg BB) jumlah folikel primer mencit mengalami penurunan, dan hasil ini akan semakin turun pada perlakuan P2 (200 mg/kg BB), perlakuan P3 (275 mg/kg BB) dan P4 (350 mg/kg BB) jika dibandingkan dengan kontrol, hal ini menunjukkan pengaruh yang nyata dari beberapa perlakuan.

Adanya pengaruh pemberian dosis ekstrak daun pegagan terhadap turunnya jumlah folikel primer, diduga karena konsentrasi bahan aktif yang ada pada ekstrak daun pegagan berada pada konsentrasi tinggi. Apabila dilihat pada setiap perlakuan dosis, maka semakin tinggi dosis yang diberikan maka jumlah folikel primer semakin menurun. Turunnya jumlah folikel primer mulai terjadi pada perlakuan P1 dosis 125 mg/kg BB. Pada perlakuan P4 (dosis 350 mg/kg BB) konsentrasi bahan aktif yang ada pada ekstrak daun pegagan berada pada konsentrasi yang lebih tinggi dari pada perlakuan dosis yang lain, sehingga jumlah folikel primer pada perlakuan tersebut lebih rendah dari pada perlakuan yang lain. Hal tersebut sejalan dengan yang dikemukakan oleh Purnomo (2008) bahwa pada

umumnya semakin tinggi konsentrasi suatu formulasi maka semakin tinggi pula bahan aktif yang dikandung. Zat aktif tersebut mampu mempengaruhi kerja hormon dan metabolisme sel sehingga mengurangi jumlah folikel primer. Fitriyah (2009) menambahkan, berkurangnya jumlah folikel primer, diduga karena adanya peranan zat aktif terhadap metabolisme hormonal, terutama terkait dengan metabolisme dan sintesis hormon reproduki. Keberadaan zat aktif pada dosis tinggi disinyalir mampu menyebabkan feedback negatif pada pelepasan hormon-hormon gonadotropin, sehingga terjadi penurunan terhadap sekresi FSH dan LH yang mengakibatkan proses folikulogenesis terganggu dan folikel menjadi atresia. Robinson (1995), triterpenoid adalah turunan lipid yang merupakan senyawa yang dianggap berperan sebagai senyawa-antara dalam biosintesis steroid, senyawa ini harus dibuat sekurang-kurangnya dalam jumlah kecil oleh semua makhluk yang mensintesis steroid. Dalam jumlah besar zat aktif triterpenoid yang merupakan turunan lipid diduga mampu menyebabkan penghambatan pelepasan LH dan FSH. Poli (2010), FSH, LH dan estrogen menjadi bagian penting dalam proses fisiologi ovarium. Konsentrasi FSH dalam darah menurun akan mengakibatkan terjadinya atresia dan mengalami apoptosis. Dalam hal ini FSH menjadi faktor survival untuk perkembangan ovarium. Selama atresia, sel-sel oosit dan granulosa menjadi berkomitmen untuk mengekspresikan gen yang menyebabkan apoptosis.

Pematangan folikel sangat dipengaruhi oleh hormon-hormon gonadotropin FSH dan LH. Pada hewan betina FSH merangsang petumbuhan folikel, begitu juga dengan LH yang diketahui juga membantu perkembangan folikel sehingga folikel itu mencapai proses pematangan yang sempurna. LH juga merangsang

produksi estrogen dalam folikel oleh sel-sel granulosa dan teca interna (Partodihardjo, 1992). Menurut Kiptiyah (2002), pertumbuhan folikel dipengaruhi kadar FSH yang ada di dalam ovarium, sehingga folikel-folikel primer dan sekunder dapat berkembang dengan baik. Hal ini dapat dipahami karena pada saat awal perkembangan folikel diperlukan FSH dalam jumlah yang cukup utuk mendorong perkembangan folikel menuju fase selanjutnya.

Hormon adalah sesuatu yang tidak tampak oleh kasat mata akan tetapi dapat kita rasakan fungsinya, seperti menstruasi, kehamilan dan siklus pada ovarium. Allah SWT telah menganugerahkan seorang wanita rahim yang akan kurang sempurna apabila belum terjadi konsepsi atau kehamilan. Sebelum terjadi kehamilan, pelepasan hormon FSH dan LH pada ovarium harus sesuai dengan ukuran yang dibutuhkan untuk ovulasi dan terjadinya proses fertilisasi. Hal ini sesuai dengan firman-Nya dalam al-Qur'an Surat Ar-Ra'd (13):8

ٱللَّهُ يَعۡلَمُ مَا تَحۡمِلُ كُلُّ أُنثَىٰ وَمَا تَغِيضُ ٱلۡأَرۡحَامُ وَمَا تَزۡدَادُۖ وَكُلُّ شَيۡءٍ عِندَهُۥ بِمِقۡدَارٍ

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.*

Penafsiran ayat di atas dalam kitab al-Misbah, segala sesuatu yang diciptakan Allah sesuai dengan ukuran dan batasan yang tidak berlebihan. Allah menciptakan segala sesuatu di dunia ini sesuai dengan kebutuhan makhluk hidup, termasuk dalam pengaturan pembetukan dan pelepasan hormon. Kadar FSH dan LH yang normal dalam darah berfungsi memelihara dan mempertahankan folikel.

Sebaliknya, kadar FSH dan LH yang tinggi di atas kadar fisiologis akan menghambat folikulogenesis (Handelsman, 2000).

4.1.2 Pengaruh Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi terhadap Jumlah Folikel Sekunder Ovarium Mencit (*Mus musculus*)

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis statistik dengan ANAVA tunggal tentang pengaruh ekstrak daun pegagan terhadap perkembangan folikel sekunder pada ovarium, diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa F hitung > F tabel 5% yang berati Ho ditolak dan H1 diterima, jadi ada pengaruh dari pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi terhadap perkembangan folikel sekunder. Hasil yang diperoleh dapat dilihat sesuai dengan tabel di bawah ini:

Tabel 4.3 Ringkasan Anava 1 Jalur tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Dosis Tinggi terhadap Perkembangan Folikel Sekunder Ovarium

SK	db	JK	KT	F hitung	F tabel 5%
Perlakuan	4	39,84	9,96	3,716	2,87
Galat	20	53,6	2,68		
Total	24	93,44			

Untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan yang paling berpengaruh terhadap jumlah folikel primer, maka dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) 5%. Berdasarkan hasil uji BNT 5% dari rata-rata jumlah folikel primer pada ovarium, maka didapatkan notasi BNT seperti pada tabel 4.4

Tabel 4.4 Ringkasan BNT 5% tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Dosis Tinggi terhadap Jumlah Folikel Sekunder Ovarium Mencit

Perlakuan	Rata-rata±SD	Notasi 5%
P4 (Dosis 350 mg/ kg BB)	3,2±2,70	a
P3 (Dosis 275 mg/ kg BB)	3,6±1,51	ab
P2 (Dosis 200 mg/ kg BB)	4,4±1,14	abc
P1 (Dosis 125 mg/ kg BB)	5,6±1,14	bc
P0 (Kontrol)	6,6±1,09	c

Berdasarkan Tabel 4.4 dari hasil uji BNT pada taraf signifikansi 5% tentang pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi terhadap jumlah folikel sekunder dapat diketahui bahwa pada perlakuan P4 (dosis 350 mg/ kg BB), perlakuan P3(dosis 275 mg/ kg BB), dan perlakuan ke-2 (dosis 200 mg/ kg BB) memberikan pengaruh yang sama terhadap jumlah folikel sekunder, akan tetapi pada perlakuan P4 memberikan pengaruh yang berbeda dengan perlakuan P1 (dosis 125 mg/ kg BB) dan perlakuan P0 (tanpa pemberian dosis), Pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi yang memberikan pengaruh menurunkan jumlah folikel sekunder yaitu pada kelompok perlakuan P4 (dosis 350 mg /kg BB).

Penurunan jumlah folikel ovarium karena adanya bahan aktif dari ekstrak daun pegagan seperti triterpenoid, saponin, dan tanin yang bersifat sitotoksik Senyawa saponin merupakan larutan berbuih dan diklasifikasikan oleh struktur aglycon ke dalam triterpenoid dan steroid saponin. Kedua senyawa tersebut mempunyai efek anti inflamasi, analgesik dan sitotoksik. Senyawa triterpenoid merupakan glikosida yang dapat bersifat sitotoksik, yaitu dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel pada tingkat awal sel germinal dengan

mengganggu proses miotik sel (Adimuca, 1996). Proses degenerasi yang ditandai oleh penghentian mitosis pada sel-sel granulosa, pelepasan selsel granulosa dari lamina basalis, dan kematian oosit. Sel folikel berasal dari sel epitel germinal sehingga dengan adanya efek sitotoksik dari senyawa tersebut pada tingkat awal sel germinal, maka akan menyebabkan sel tersebut selanjutnya tidak bisa berkembang menjadi sel folikel yang matang (Mahriani, 2008).

Senyawa flavonoid dapat merangsang pembentukan estrogen pada mammalia dan strukturnya ada kemiripan dengan hormon estrogen. Senyawa yang bersifat estrogenik dan steroid akan memberikan umpan balik negatif terhadap poros hipotalamus-hipofisis-ovarium sehingga akan menurunkan sekresi GnRH, akibatnya sekresi LH maupun FSH juga menurun. Turunnya sekresi FSH dan LH akan mengakibatkan gangguan perkembangan folikel ovarium (Nurliani, 2005).

4.1.3 Pengaruh Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi terhadap Jumlah Folikel Tertier Ovarium Mencit (*Mus musculus*)

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis statistik dengan ANAVA tunggal tentang pengaruh ekstrak daun pegagan terhadap perkembangan folikel tertier pada ovarium, diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa F hitung > F tabel 5% yang berati Ho ditolak dan H1 diterima, jadi ada pengaruh dari pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi terhadap perkembangan folikel tertier. Hasil yang diperoleh dapat dilihat sesuai dengan tabel di bawah ini:

Tabel 4.5 Ringkasan Anava 1 Jalur tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Dosis Tinggi terhadap Perkembangan Folikel Tertier Ovarium

SK	db	JK	KT	F hitung	F tabel 5%
Perlakuan	4	50,16	12,54	7,741	2,87
Galat	20	32,4	1,620		
Total	24	82,56			

Untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan yang paling berpengaruh terhadap jumlah folikel tertier, maka dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) 5%. Berdasarkan hasil uji BNT 5% dari rata-rata jumlah folikel primer pada ovarium, maka didapatkan notasi BNT seperti pada tabel dibawah ini:

Tabel 4.6 Ringkasan BNT 5% tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Dosis Tinggi terhadap Jumlah Folikel Tertier Ovarium Mencit

Perlakuan	Rata-rata±SD	Notasi 5%
P4 (Dosis 350 mg/ kg BB)	5,2±2,65	a
P3 (Dosis 350 mg/ kg BB)	4,6±2,31	a
P2 (Dosis 350 mg/ kg BB)	2,4±1,63	a
P1 (Dosis 350 mg/ kg BB)	1,8±1,04	b
P0 (Dosis 350 mg/ kg BB)	1,8±0,83	b

Dari hasil tabel 4.6 maka dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi pada perlakuan P2 (200 mg/kg BB), perlakuan P3 (275 mg/kg BB) dan perlakuan P4 (350 mg/kg BB) berbeda dengan perlakuan P0 (kontrol). Berdasarkan hasil notasi BNT 5% diketahui bahwa pada dosis P2 (200 mg/kg BB) perkembangan folikel tertier ovarium mencit mengalami penurunan, dan hasil ini akan semakin turun pada dosis P3 (275 mg/kg BB) dan P4 (350 mg/kg BB) jika dibandingkan dengan dosis P0 (kontrol), hal ini menunjukkan

bahwa semakin tinggi dosis yang diberikan maka perkembangan folikel tertier ovarium akan semakin menurun.

Seperti halnya pada jumlah folikel primer dan jumlah folikel sekunder, penurunan jumlah folikel tertier akibat pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi dikarenakan hadirnya zat aktif yang terkandung dalam daun pegagan. Selain triterpenoid, daun pegagan juga mengandung metabolit sekunder golongan flavonoid yang juga mampu mengganggu perkembangan folikel pada mencit. Adimunca (1996) menyatakan, flavonoid mampu menghambat enzim aromatase. Enzim aromatase merupakan enzim yang berfungsi mengkatalisis konversi androgen menjadi estrogen, dengan dihambatnya enzim tersebut maka jumlah androgen yaitu estrogen akan meningkat. Tingginya konsentrasi estrogen akan berefek umpan balik negatif ke hipofisis untuk menekan sekresi FSH dan LH, dengan demikian akan menghambat perkembangan folikel.

Hal ini sesuai dengan apa yang disyari'atkan oleh agama Islam bahwa Islam melarang untuk memakan dan meminum sesuatu dengan cara yang berlebih-lebihan sesuai dengan apa yang telah disebutkan dalam al-Qur'an surat al 'A'raf(7):31:

۞ يَٰبَنِيٓ ءَادَمَ خُذُواْ زِينَتَكُمۡ عِندَ كُلِّ مَسۡجِدٖ وَكُلُواْ وَٱشۡرَبُواْ وَلَا تُسۡرِفُوٓاْۚ إِنَّهُۥ لَا يُحِبُّ ٱلۡمُسۡرِفِينَ

Artinya: *Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di Setiap (memasuki) mesjid, Makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan.*

Ayat diatas menjelaskan bahwa sesuatu yang berlebih-lebihan sangatlah dilarang oleh Islam. Syariat Islam melarang makan dan minum secara berlebihan karena dapat melemahkan tubuh dan mematikan jiwa serta mengendurkan

semangat ibadah. Sesuai dengan pernyataan ini, jika meminum obat maka hendaklah sesuai dengan dosis karena jika dosis yang kita minum berlebih maka akibatnya dapat merugikan diri kita sendiri. Dalam penelitian ini pada perlakuan dosis tertinggi yaitu 350 mg/kg BB mencit dapat menurunkan folikel tertier dibandingkan dengan kontrol dan dosis-dosis lainnya.

Penurunan jumlah folikel juga diduga karena adanya pengaruh zat aktif terhadap metabolisme dan sintesis steroid. Triterpenoid merupakan senyawa turunan lipid nabati. Lipid merupakan bahan dasar pembentuk kolesterol, dimana kolesterol merupakan bahan dasar pembentukan hormon-hormon steroid. Menurut Turner (1988) kolesterol telah ditentukan sebagai perkusor untuk sintesis estrogen. Semakin tinggi kadar kolesterol dalam darah akan memicu pembentukan estrogen. Kadar estrogen yang tinggi akan masuk pada peredaran darah dan mengakibatkan umpan balik negatif sehingga hipotalamus mensekresikan sedikit LH dan FSH yang menyebabkan kadar LH-FSH dalam darah berkurang, dengan demikian maka folikulogenesis akan terhambat.

4.1.4 Pengaruh Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi terhadap Jumlah Folikel De Graff Ovarium Mencit (*Mus musculus*)

Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui bahwa dari keseluruhan perlakuan tidak ditemukan adanya folikel yang berkembang sampai mencapai tahap folikel de Graff. Banyak faktor yang menyebabkan folikel-folikel tertier tidak mampu berkembang sampai pada tahapan folikel de Graff, salah satunya dalah pemberian dosis yang terlalu besar sehingga menyebabkan ovulasi tidak terjadi.

Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan terjadinya penurrunan jumlah dari folikel sekunder menuju ke folikel tertier, dan sampai tidak ditemukannya folikel de Graff pada perkembangan selanjutnya. Besar kemungkinan hal tersebut terjadi karena gangguan hormonal, terutama FSH dan LH pada saat perkembangan menuju folikel de Graff. Menurut Limbong (2007), folikel yang tidak berkembang dapat disebabkan karena adanya gangguan pada jalur hipotalamus hipofisa yang selanjutnya menyebabkan gangguan sekresi GnRH yang kemudian akan berpengaruh pada pembentukan, perkembangan dan pematangan folikel.

Kemungkinan lain adalah karena bahan aktif saponin tersebut mengganggu poros hipotalamus-hipofisis-ovarium. Sebagaimana sifat bahan antifertilitas lainnya, saponin bersifat esterogenik sehingga akan mempengaruhi siklus menstruasi dan perkembangan folikel. Ada dugaan bahwa kemungkinan saponin yang bersifat esterogenik ini turut aktif meningkatkan kadar estrogen efektif di dalam darah. Oleh karena tingginya kadar estrogen dalam darah dapat menghambat hipofisis dalam mensekresikan hormon gonadotropin (FSH) melalui umpan balik negatif. Menurunnya kadar FSH mengakibatkan terhambatnya perkembangan folikel di dalam ovarium (Adimunca, 1996).

Menurut Fitriyah (2009), banyak faktor yang mendasari kematian sel termasuk ovum hingga tidak mampu berkembang sampai pada tahapan selanjutnya. Selain proses apoptosis sel yang memang sudah terprogram, lingkungan diluar sel juga turut mengambil peran seperti akibat paparan bahan-bahan dari luar tubuh. Daun pegagan mengandung zat aktif berupa asam asiatik.

Pemberian asam asitaik yang berebih akan menyebabkan apoptosis sel. Hal tersebut sejalan dengan apa yang dikemukakan oleh Hsu *et al*,. (2004), bahwa asam asiatik merupakan bagian dari triterpenoid yang memiliki peran cukup penting selain asiatikosida dan madekassosida, terutama dalam proses apoptosis sel. Apoptosis yang disebabkan oleh asam asiatik yang diawali dengan kerusakan mitokondria sel-sel kanker. Hal tersebut mengakibatkan penurunan rasio bcl-2, pelepasan sitokrom C dan aktivasi caspase yang selnjutnya meyebabkan apoptosis.

4.1.5 Pengaruh Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi terhadap Jumlah Korpus Luteum Ovarium Mencit (*Mus musculus*)

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis statistik dengan ANAVA tunggal tentang pengaruh ekstrak daun pegagan terhadap perkembangan folikel tertier pada ovarium, dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi cenderung dapat menurunkan jumlah korpus luteum. Hal ini dapat dilihat pada tabel ANAVA dibawah ini:

Tabel 4.7 Ringkasan ANAVA Tunggal tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Dosis Tinggi terhadap Jumlah Korpus Luteum Ovarium Mencit

SK	db	JK	KT	F hitung	F tabel 5%
Perlakuan	4	36,16	9,04	3,616	2,87
Galat	20	50	2,5		
Total	24	86,16			

Dari tabel 4.7 dapat diketahui bahwa F hitung > F tabel. Sehingga hipotesis nol (H0) ditolak dan hipotesis 1 (H1) diterima. Pernyataan tersebut menunjukkan bahwa ada pengaruh yang nyata dari pemberian ekstrak daun

pegagan dosis tinggi terhadap jumlah korpus luteum pada ovarium. Untuk mengetahui lebih lanjut tentang pengaruh beberapa perlakuan yang diberikan, maka dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji beda nyata terkecil (BNT) 5% sebagaimana terdapat pada tabel 4.8.

Tabel 4.8 Ringkasan BNT 5% tentang Pengaruh Pemberian tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Dosis Tinggi terhadap Jumlah Korpus Luteum Ovarium Mencit

Perlakuan	Rata-rata±SD	Notasi 5%
P4 (Dosis 350 mg/ kg BB)	2,2±1,41	a
P3 (Dosis 275 mg/ kg BB)	2,6±2,25	a
P2 (Dosis 200 mg/ kg BB)	3±1,21	a
P1 (Dosis 125 mg/ kg BB)	3,8±0,81	ab
P0 (Kontrol)	5,6±1,32	b

Dari hasil tabel 4.8 dapat diketahui bahwa perlakuan P4 (dosis 350 mg/kg BB), P3 (dosis 275 mg/kg BB), P2 (dosis 200 mg/kg BB), dan P1 (125 mg/kg BB) mempunyai efek yang sama terhadap penurunan jumlah korpus luteum, akan tetapi perlakuan P4 mempunyai efek yang berbeda dengan perlakuan P0 (kontrol). Berdasarkan hasil notasi BNT 5%, pada tabel 4.8 menunjukkan bahwa perlakuan dosis ekstrak daun pegagan berpengaruh dalam menurunkan jumlah korpus luteum. Dapat diketahui juga bahwa perlakuan P4 mampu menurunkan jumlah korpus luteum lebih rendah dari pada perlakuan yang lain.

Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan terjadinya penurunan jumlah korpus luteum pada ovarium, terlihat pada jumlah korpus luteum yang menurun pada setiap perlakuan dibandingkan dengan kontrol. Hal tersebut disebabkan karena adanya bahan aktif pegagan yang menyebabkan efek antifertilitas yaitu triterpenoid saponin yang merupakan salah satu turunan steroid. Bahan aktif tersebut diduga mampu mengakibatkan gangguan pada jalur hipotalamus hipofisa

yang selanjutnya mengakibatkan gangguan sekresi GnRH yang mengakibatkan sekresi FSH dan LH sedikit sehingga berpengaruh terhadap pembentukan, perkembangan dan pematangan folikel yang menyebabkan terjadinya kegagalan ovulasi. (Limbong, 2007).

Elyal (2002) menyatakan bahwa senyawa triterpenoid dapat meningkatkan senyawa steroid dalam darah. Peningkatan kadar steroid dalam darah disebabkan oleh senyawa triterpenoid yang memiliki keserupaan dan kemungkinan adanya kaitan biogenesis dengan steroid dan steroid merupakan bahan baku untuk mensintesis hormon estrogen. Hal ini disebabkan karena triterpenoid mempunyai kerangka dasarnya sistem cincin *siklopentana perhidrofenantrena* dan kerangka dasar ini menyerupai kerangka steroid yaitu kolesterol. Kolesterol dipakai untuk biosintesis hormon steroid yang mencakup hormon seks, di antaranya androgen (estrogen). Rhobinson (1995) dan Harborne (1987) Meningkatnya kadar steroid akan diikuti pula dengan meningkatnya hormon estrogen. Kadar estrogen yang normal dalam darah berfungsi untuk memelihara dan mempertahankan folikel. Sebaliknya, kadar estrogen yang tinggi di atas kadar normal akan menghambat perkembangan folikel ovarium.

Meningkatnya hormon estrogen akan menyebabkan mekanisme umpan balik negatif terhadap pituitari anterior untuk menghambat sekresi LH dan merangsang hipotalamus untuk menekan sekresi GnRH. Penurunan sekresi GnRH akan menyebabkan penurunan sekresi LH yang diproduksi oleh pituitar anterior (Sherwood, 2005). Hormon LH berperan dalam proses terjadinya ovulasi, akan

tetapi bila LH sendiri sangat sedikit karena hambatan triterpenoid saponin, maka akan terjadi kegagalan ovulasi.

Alkaloid yang terkandung dalam estrak daun pegagan berefek sitotoksik. Efek sitotoksik tersebut akan menyebabkan gangguan metabolisme sel folikel. Gangguan metabolisme sel biasanya didahului oleh berkurangnya oksigen karena pengaruh masuknya senyawa toksik dalam ekstrak daun pegagan ke dalam tubuh. Hal ini sesuai dengan pendapat Winekler *et al.,* (1971) dalam Rusmiati (2010) bahwa oksigen sangat penting bagi berbagai reaksi seluler sehingga terganggunya suplai oksigen berakibat reaksi seluler tidak berjalan sebagaimana mestinya.

4.1.6 Pengaruh Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi terhadap Tebal Sel Teka Ovarium Mencit (*Mus musculus*)

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis statistik dengan ANAVA tunggal tentang pengaruh ekstrak daun pegagan terhadap tebal sel teka pada ovarium, diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa F hitung > F tabel 5% yang berati H0 ditolak dan H1 diterima, jadi ada pengaruh dari pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi terhadap tebal sel teka ovarium. Hasil yang diperoleh dapat dilihat sesuai dengan tabel di bawah ini:

Tabel 4.9 Ringkasan Anava 1 Jalur tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Dosis Tinggi terhadap Tebal Sel Teka Ovarium

SK	db	JK	KT	F hitung	F tabel 5%
Perlakuan	4	223,405	55,851	10,781	2,87
Galat	20	103,606	5,180		
Total	24	327,012			

Untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan yang paling berpengaruh terhadap tebal sel teka ovarium, maka dilakukan uji lanjut dengan menggunakan

uji Beda Nyata Terkecil (BNT) 5%. Berdasarkan hasil uji BNT 5% dari rata-rata tebal sel teka pada ovarium, maka didapatkan notasi BNT seperti pada tabel 4.4

Tabel 4.10 Ringkasan BNT 5% tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Dosis Tinggi terhadap Tebal Sel Teka Ovarium Mencit

Perlakuan	Rata-rata±SD	Notasi 5%
P4 (Dosis 350 mg/ kg BB)	11,76±2,52	a
P3 (Dosis 275 mg/ kg BB)	14,34±4,26	a
P2 (Dosis 200 mg/ kg BB)	17,89±1,75	b
P1 (Dosis 125 mg/ kg BB)	19,07±5,79	b
P0 (Kontrol)	19,51±1,48	b

Berdasarkan Tabel 4.10 dari hasil uji BNT pada taraf signifikansi 5% tentang pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi terhadap tebal sel teka ovarium dapat diketahui bahwa pada perlakuan P4 (dosis 350 mg/ kg BB) dan perlakuan P3(dosis 275 mg/ kg BB), memberikan pengaruh yang sama terhadap tebal sel teka ovarium, akan tetapi pada perlakuan P4 (dosis 350 mg/ kg BB) memberikan pengaruh yang berbeda dengan perlakuan P2 (dosis 200 mg/ kg BB), P1 (dosis 125 mg/ kg BB) dan perlakuan P0 (tanpa pemberian dosis). Pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi yang memberikan pengaruh menurunkan jumlah folikel sekunder yaitu pada kelompok perlakuan P4 (dosis 350 mg /kg BB).

Mekanisme terhambatnya perkembangan folikel ovarium adalah berupa penurunan jumlah folikel, yang diduga sangat erat kaitannya dengan FSH, LH dan estrogen. Hormon FSH, LH dan estrogen memegang fungsi penting dalam proses folikulogenesis. FSH berperan dalam merangsang pembentukan dan pendewasaan folikel. FSH berperan dalam menstimulus sel-sel granulosa, tanpa stimulasi ini pengubahan folikel primer menjadi folikel sekunder tidak akan terjadi. LH

berfungsi merangsang perkembangan sel teka untuk mensekresikan estrogen. Hormon estrogen berperan dalam pembelahan meiosis untuk membentuk folikel sekunder menjadi folikel pada fase antral. Apabila terjadi gangguan pada sekresi ketiga hormon tersebut, maka proses perkembangan folikel akan terganggu akibatnya jumlah folikel, jumlah korpus luteum dan tebal sel teka akan menurun (Guyton, 1994).

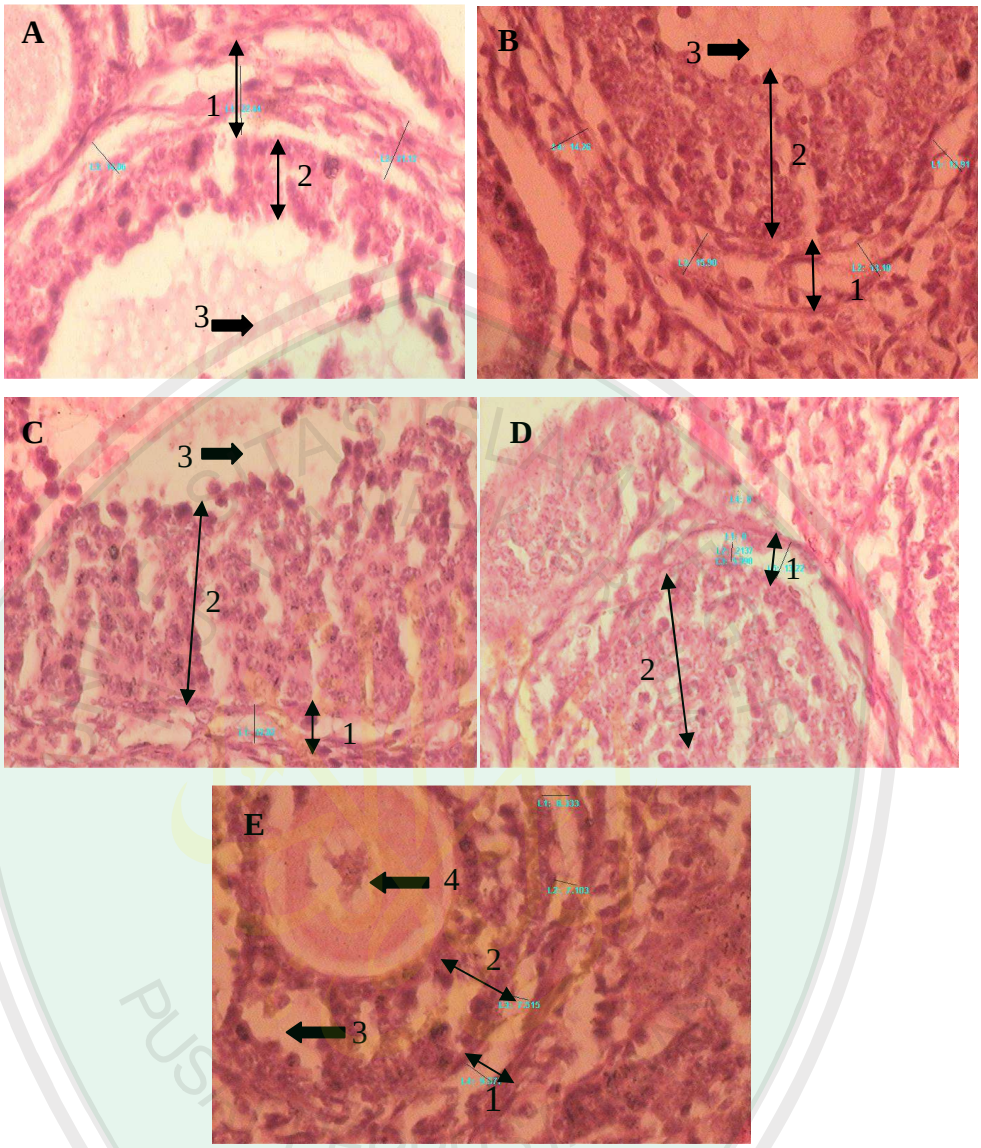
Senyawa saponin dan flavonoid pada ekstrak daun pegagan dapat bersifat sitotoksik, sehingga menyebabkan turunnya jumlah folikel, sedangkan bahan aktif alkaloid steroid dapat dipakai sebagai bahan dasar pembuatan hormon steroid dan alkaloid steroid ini dapat mengganggu keseimbangan hormon gonadotropin. Adanya senyawa saponin, flavonoid dan alkaloid steroid dapat menurunkan jumlah folikel, jumlah korpus luteum dan tebal sel teka (Kaspul, 2007).

Menurut Wiji (2006) asam asiatik pada ekstrak daun pegagan mempunyai kemampuan menguraikan ikatan-ikatan dalam molekul protein sebagai bahan baku sintesis hormon reproduksi, sehingga protein terurai menjadi polipeptida dan dipeptida akibatnya sintesis hormon reproduksi akan menurun. Fungsi protein selain sebagai bahan baku untuk sintesis protein, juga digunakan untuk membentuk enzim dan mengganti organel sel yang rusak atau tua. Akibat dari terurainya protein adalah enzim sebagai katalisator reaksi akan menurun dan organel sel yang rusak atau tua tidak dapat diganti, sehingga reaksi dalam sel terhambat dan kerja sel tidak dapat berjalan sempurna. Menurunnya kadar hormon reproduksi akibat asam aiatik akan menyebabkan terganggunya proses folikulogenesis. Proses folikulogenesis dipengaruhi oleh hormon-hormon yang

dihasilkan oleh hipothalamus, hipofisa dan ovarium. Hormon yang terlibat adalah estrogen, hormon lutein (LH), hormon perangsang folikel (FSH), progesteron, inhibin, ABP.

Menurunnya tebal sel teka ovarium dikarenakan hadirnya zat aktif dalam ekstrak daun pegagan. Zat aktif tersebut mampu menurunkan jumlah folikel-folikel ovarium dan tebal sel granulosa ovarium. Apabila sel penyusun folikel ovarium menurun maka tebal sel teka juga akan menurun. Menurut Carlson (1999) dalam Danial (2005), menjelaskan bahwa terjadinya penurunan tebal sel teka ovarium merupakan pengaruh langsung dari ekstrak daun pegagan terhadap sel granulosa yang menimbulkan terjadinya degenerasi sel-sel folikular yang berakibat menurunnya tebal sel teka ovarium. Asam asiatik merupakan bagian dari triterpenoid yang mengakibatkan apoptosis berlebih dalam sel. Pemberian asam asiatik menyebabkan apoptosis yang diawali dengan kerusakan mitokondria. Apoptosis terdiri atas 3 fase, yaitu aktivasi spesifik sinyal transduksi, gangguan fungsi mitokondria yang menyebabkan dikeluarkan protein intermembran di sitoplasma, dan degenerasi sel (Mahriani, 2008).

Sel teka mengekspresikan reseptor LH, yang menstimulasi pertumbuhan korpus luteum. Sel teka juga mensekresi androgen, yang mana sel granulosa akan mengubahnya menjadi estrogen. Estrogen akan beraksi kembali pada kelenjar pituitari anterior dalam menggertak LH sehingga terjadi proses ovulasi.



Gambar 4.1 Irisan Melintang Ovarium Perbesaran 40x10 yang Memperlihatkan Tebal Sel teka a)Kelompok Kontrol b) Dosis 125 mg/Kg BB c) Dosis 200 mg/Kg BB d) 275 mg/Kg BB e) Dosis 350 mg/Kg BB. 1) Sel Teka, 2) Sel Granulosa, 3) Cairan folikuler (Antrum), 4) Oosit

4.2 Pengaruh Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap Jumlah Keadaan Histologi Ovarium Mencit (*Mus musculus*)

Berdasarkan uraian pembahasan tentang pengaruh ekstrak daun pegagan terhadap jumlah folikel primer, jumlah folikel sekunder, jumlah folikel tertier, jumlah korpus luteum dan tebal sel teka ovarium, maka dapat diketahui bahwa turunnya jumlah folikel diduga akibat adanya bahan aktif yang terkandung dalam

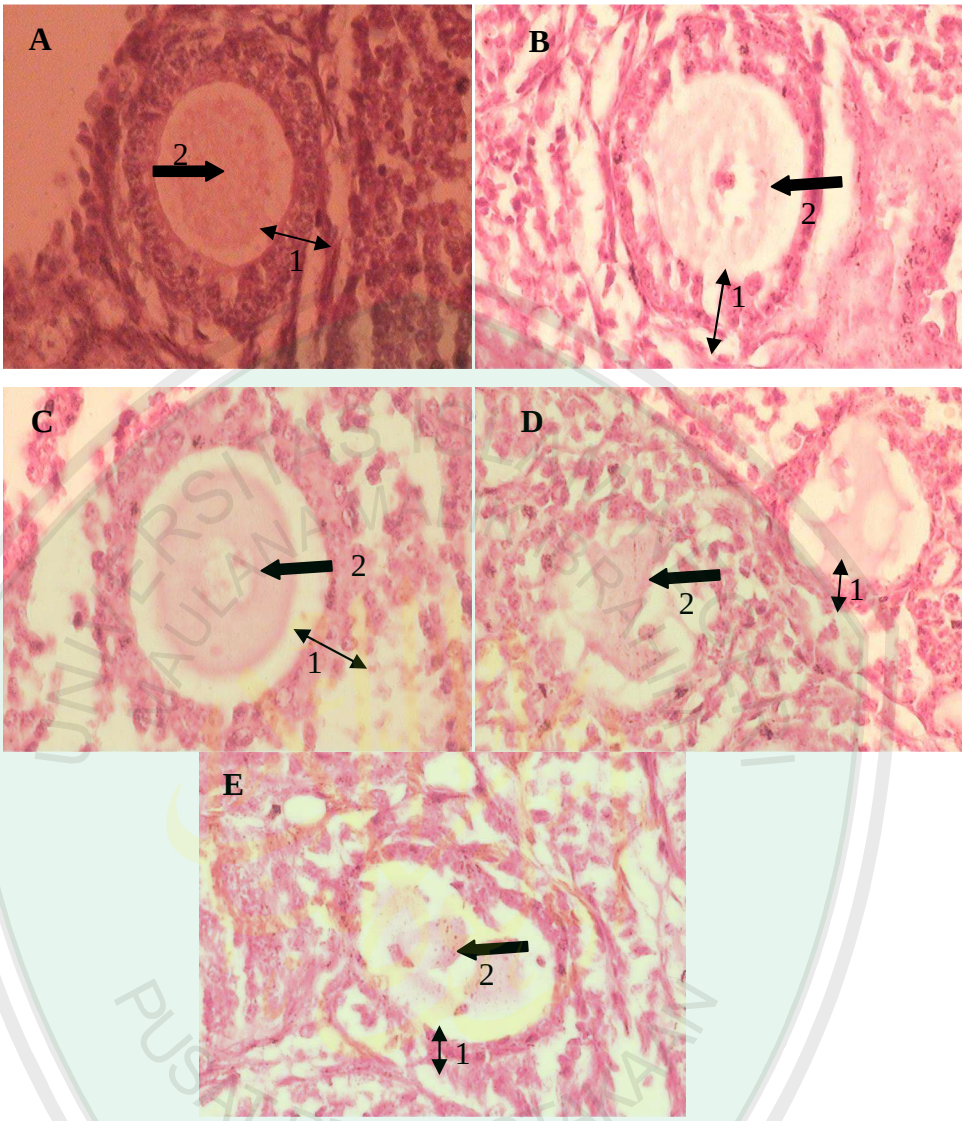
ekstrak daun pegagan. Menurut Rinidar (2007) senyawa saponin dan flavonoid bersifat sitotoksik dan sitostatik, sehingga menyebabkan turunnya jumlah folikel ovarium. Sitotoksik merupakan suatu zat atau senyawa yang mempunyai efek dapat menyebabkan kerusakan dan kematian terhadap sel dari makluk hidup. Senyawa tersebut dapat berasal dari luar tubuh dan dapat berasal dari dalam tubuh itu sendiri. Pebrian (2008) menambahkan, Senyawa flavonoid diketahui mampu menginduksi terjadinya apoptosis.

Algiansyah (2009) menjelaskan, apoptosis merupakan proses kematian secara alami dan terprogram. Apoptosis terjadi ketika sel mengalmi kerusakan yang tidak dapat diperbaiki lagi misalnya terinfeksi virus, mengalami stress misalnya kekurangan nutrien, kerusakan DNA akibat radiasi, ionisasi atau bahan beracun, atau juga disebabakan aktivitas gen penekan tumor dan radikal bebas. Peristiwa apoptosis biasanya dikarakterisasi oleh adanya perubahan permeabilitas membran mitokondria. Kerusakaan sel merupakan gangguan atau perubahan yang dapat mengurangi viabilitas atau fungsi esensial sel.

Apoptosis memegang peranan penting dalam perkembangan jaringan selama folikolugenesis dan embryogenesis. Apoptosis yang terjadi di ovarium merupakan mekanisme fisiologi untuk mengatur jumlah sel- sel dalam epitelium folikel sehingga apoptosis memegang peranan penting pada homeostatis ovarium (Mahriani, 2008). Secara umum apoptosis antara lain dicirikan oleh penyusutan ukuran sel, blebbing pada membran, kondensasi kromatin dan fragmentasi inti. Ada 2 jalur apoptosis, yaitu jalur ekstrinsik melalui reseptor permukaan sel, dan intrinsik melalui mitokondria (Mahriani, 2008).

Zat aktif steroid, triterpenoid dan alkaloid yang terkandung dalam daun pegagan dapat mengganggu hormon FSH, LH dan estrogen (Rinidar, 2007). Sejumlah besar alkaloid bersifat terpenoid dan triterpenoid memiliki keserupaan dan kemungkinan adanya kaitan biogenesis dengan steroid (Rhobinson, 1995). Senyawa yang mempunyai inti steroid dan struktur molekul mirip kolesterol merupakan prekursor estrogen, sehingga dapat menempati reseptor estrogen. Reseptor estrogen terdapat pada sel-sel di hipotalamus yang mensekresikan GnRH dan sel-sel di pituitari anterior pensekresi gonadotropin, dengan ditempatinya reseptor estrogen, maka menimbulkan *feed back* negatif terhadap sekresi GnRH dan LH. Turunnya GnRH dan LH menyebabkan sekresi FSH dan estrogen menurun. FSH berpengaruh langsung terhadap sel granulosa, sedangkan LH mempengaruhi sel teka (Anwar, 2005). Atrseia folikel banyak terjadi pada tahap awal perkembangan folikel. Atrsia melibatkan proses mekanisme kematian sel yang terprogram yang disebut dengan apoptosis sel. Proses apoptosis di awali dengan proses degenerasi sel granulosa yang dilanjutkan dengan kematian oosit (Poli, 2010).

Beberapa kerusakan jaringan yang umum ditemukan pada kelompok perlakuan adalah terjadinya kerusakan lapisan epitel ovarium, hubungan antar sel pada bagian kortek dan medulla yang mulai berdegenerasi sehingga jarak antar sel semakin lebar, terjadinya agregat protein pada bagian kortek sebagai hasil berdegenerasinya sel-sel folikel dan jaringan ikat. Ditemukan jaringan epitel yang rusak dan terbentukny rongga antar sel folikel ovarium.

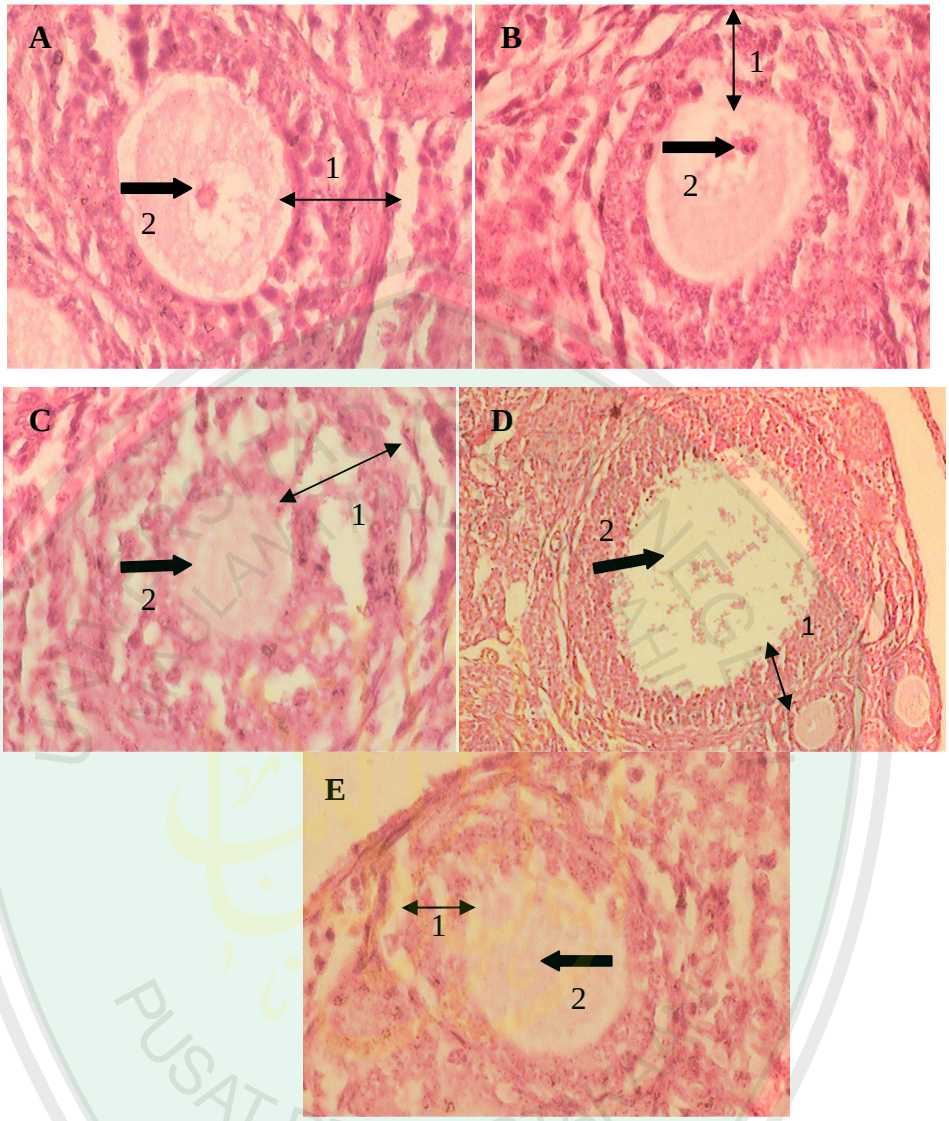


Gambar 4.1 Irisan Melintang Ovarium Perbesaran 40x10 yang Memperlihatkan Folikel Primer a)Kelompok Kontrol b) Dosis 125 mg/Kg BB c) Dosis 200 mg/Kg BB d) 275 mg/Kg BB e) Dosis 350 mg/Kg BB. 1) Sel Granulosa, 2) Oosit

Berdasarkan hasil gambar pengamatan (gambar 4.1 dan gambar 4.2) tampak bahwa rerata jumlah folikel yang mengalami atresia baik pada folikel primer, sekunder maupun folikel tertier pada mencit mengalami pengingkatan yang signifikan dibandingkan dengan kontrol. Folikel atresi merupakan folikel yang sedang atau telah mengalami degenerasi (Bajpai, 1989). Proses atresi dapat

berlangsung pada setiap tahap perkembangan folikel yang ditandai dengan berhentinya pembelahan mitosis sel-sel granulosa, terjadi pelepasan sel granulosa tersebut dari membran basalis dan terjadi kematian oosit (Junquiera & Carneiro 1998). Dari hasil pengamatan struktur ovarium diketahui bahwa sel-sel granulosa pada folikel primer dan sekunder yang mengalami atresi tersusun kurang kompak, dan terjadi degenerasi oosit (Gambar B, C, D, dan E). Perkembangan folikel membutuhkan interaksi antar sel granulosa maupun dengan sel germinal yang melibatkan jalur endokrin, autokrin, parakrin dan gap junction. Dengan demikian hubungan dua arah antara oosit dan sel-sel granulosa sangat penting untuk dapat terjadinya proses perkembangan folikel.

Menurut Bajpai (1989) dalam Danial (2005), berkurangnya komunikasi antar sel granulosa menyebabkan perubahan komunikasi parakrin antara oosit dan sel granulosa. Selain itu, sel sel folikel memerlukan supply nutrisi melalui gap junction untuk perkembangan oosit. Gap junction merupakan daerah khusus pada membran sel-sel yang berdekatan yang memungkinkan terjadinya komunikasi antar sel tersebut. Gap juction berperan penting dalam perkembangan sel-sel granulosa, diferensiasi dan luteinisasi. Pada perkembangan folikel, komunikasi tersebut juga diperlukan untuk mengontrol keadaan meiosis pada oosit. Jenis-jenis protein gap junction dikenal sebagai connexin. Sel granulosa diketahui mengekspresikan connexin-43 sedangkan pada oosit berupa connexin-37.

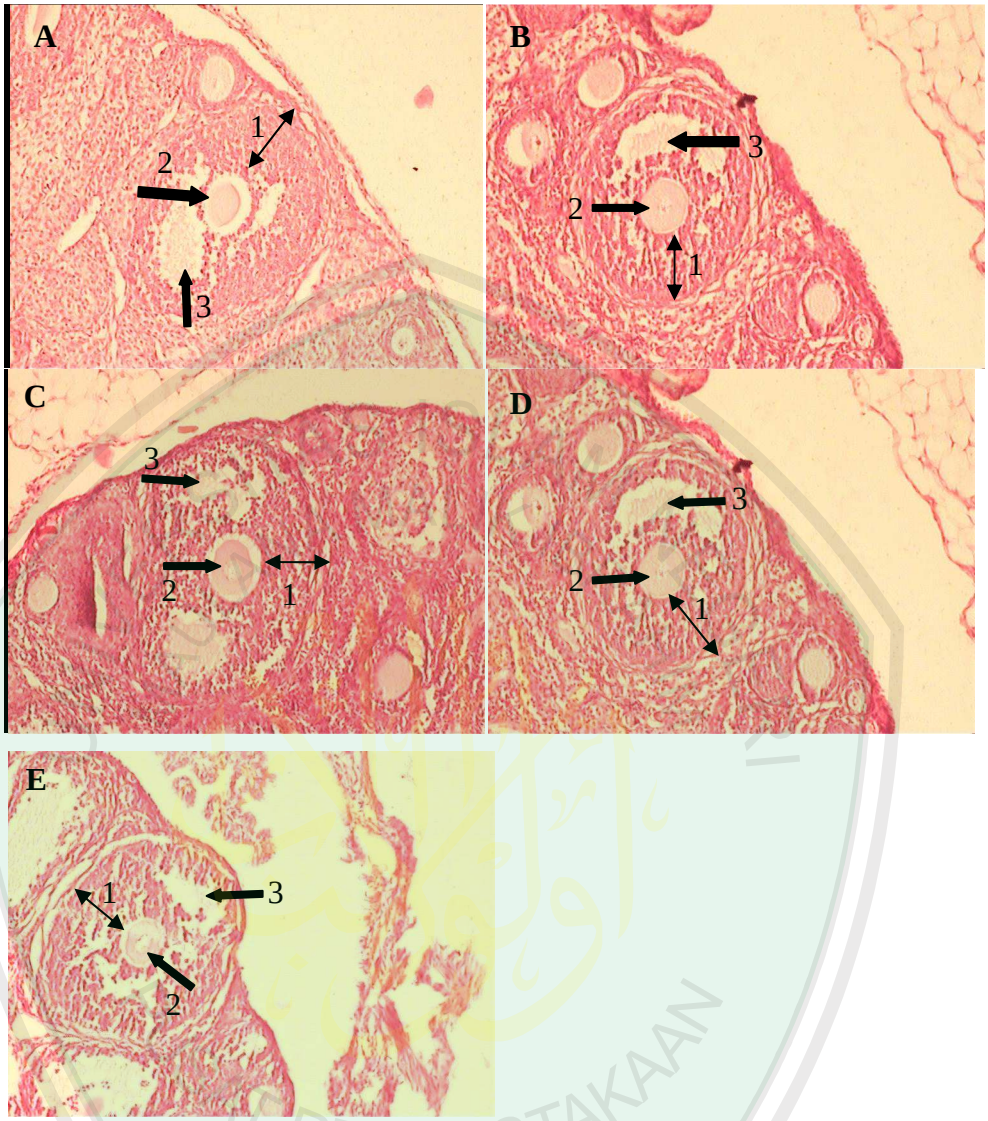


Gambar 4.2 Irisan Melintang Ovarium Perbesaran 40x10 yang Memperlihatkan Folikel Sekunder a)Kelompok Kontrol b) Dosis 125 mg/Kg BB c) Dosis 200 mg/Kg BB d) 275 mg/Kg BB e) Dosis 350 mg/Kg BB. 1) Sel Granulosa, 2) Oosit

Pada ovarium atresia ditandai dengan sel-sel granulosa yang mengalami piknotis dan luruhnya sel-sel granulosa kebagian antrum (Gambar 4.3). Diduga folikel-folikel tersebut mengalami atresia ketika mencapai ukuran tertentu tergantung pada spesies. Beberapa peneliti menduga salah satu faktor yang menyebabkan folikel mengalami atresia adalah adanya kelebihan proses

metabolik pada folikel tersebut. Hasil metabolik yang tinggi akan bersifat racun bagi sel-sel folikel tersebut sehingga terjadilah kematian sel-sel yang menyebabkan folikel atresia dan folikel tidak dapat berkembang menjadi tahap selanjutnya (Hamny, dkk, 2010).

Pertumbuhan awal dari folikel primer menjadi tahap antral dirangsang oleh FSH sendiri. Kemudian peningkatan pertumbuhan secara besar-besaran terjadi di dalam folikel antral, menuju ke arah folikel yang lebih besar yang disebut folikel de graff. Estrogen disekresikan ke dalam folikel dan menyebabkan sel-sel granulosa membentuk jumlah reseptor FSH yang semakin banyak, keadaan ini menyebabkan suatu efek umpan balik positif karena proliferasi yang berlangsung cepat dari sel granulosa. FSH dari hipofisis dan estrogen bergabung untuk memacu reseptor LH terhadap sel-sel granulosa, sehingga LH dapat merangsang sel-sel berbentuk kumparan yang dihasilkan dari interstitium ovarium berkumpul dalam beberapa lapisan di luar sel granulosa, membentuk kelompok sel kedua yang disebut sel teka. Kombinasi dari FSH dan estrogen menyebabkan peningkatan jumlah reseptor FSH dan LH pada sel granulosa dan sel teka, sehingga menghasilkan suatu siklus umpan balik positif yang menyebabkan suatu ledakan peningkatan kecepatan sekresi cairan folikuler (Hamny, dkk, 2010).



Gambar 4.3 Irisan Melintang Ovarium Perbesaran 10x10 yang Memperlihatkan Folikel Tertier a) Kelompok Kontrol b) Dosis 125 mg/Kg BB c) Dosis 200 mg/Kg BB d) 275 mg/Kg BB e) Dosis 350 mg/Kg BB. 1) Sel Granulosa, 2) Oosit, 3) Antrum

Pada gambar 4.4 memeperlihatkan bahwa semakin tinggi dosis yang diberikan maka semakin menurun pula tebal dari sel teka. Asam asiatik merupakan bagian dari triterpenoid yang mengakibatkan apoptosis berlebih dalam sel. Apoptosis yang disebabkan oleh asam asiatik terutama terkait dengan apoptosis sel-sel kanker. Pemberian asam asiatik menyebabkan apoptosis yang

diawali dengan kerusakan mitokondria. Hal tersebut mengakibatkan penurunan rasio bcl-2, pelepasan sitokrom C dan aktivasi caspase yang selanjutnya meyebabkan apoptosis sel (Hsu *et al*., 2004).

Apoptosis terdiri atas 3 fase, yaitu aktivasi spesifik sinyal transduksi, gangguan fungsi mitokondria yang menyebabkan dikeluarkan protein intermembran di sitoplasma, dan degenerasi sel (Mahriani, 2008). proses degenerasi yang ditandai oleh penghentian mitosis pada sel-sel granulosa, pelepasan selsel granulosa dari lamina basalis, dan kematian oosit (Mahriani, 2008). Degenerasi pada sel granulosa akan mengakibatkan reseptor-reseptor LH yang ada pada sel granulosa berkurang sehingga mempengaruhi ketebalan dari sel teka (Hamny, 2010).

Sumber utama estradiol pada wanita adalah sel-sel teka dan granulosa ovarium. Berdasarkan teori sintesis estrogen kedua sel ini, sel-sel teka mensekresikan androgen yang menyebar ke sel-sel granulosa teraromatisasi menjadi estrogen. Kedua bentuk sel ini mungkin mampu untuk membentuk androgen dan estrogen. Folikel tersebut mengandung sel-sel teka dan sel-sel granulose. Sel-sel teka memiliki reseptor LH dan bereaksi terhadap perangsangan LH dengan memproduksi androgen, terutama androstenedion dan testosterone (Campbel, 1994). Leeson (1996) menambahkan, LH diketahui berperan dalam sel teka untuk meningkatkan aktivitas enzim pembelah rantai sisi kolesterol melalui pengaktifan ATP menjadi cAMP, dan dengan melalui beberapa proses reaksi enzimatik terbentuklah androstenedion, kemudian androstenedion yang dibentuk dalam sel teka berfungsi kedalam sel granulosa, selanjutnya melakukan

aromatisasi membentuk estron dan estradiol 17 β. Proses aromatisasi androstenedion dipengaruhi juga oleh FSH. Estrogen ini akan memberikan umpan balik positif terhadap sekresi LH. Lonjakkan LH (*LH surge*) yang sangat penting untuk terjadinya ovulasi. Menurunnya tebal sel teka akan menyebabkab reseptor LH yang berada di sel teka akan berkurang sehingga menyebabkan sekresi LH tidak terjadi serta mengakibatkan kegagalan ovulasi.

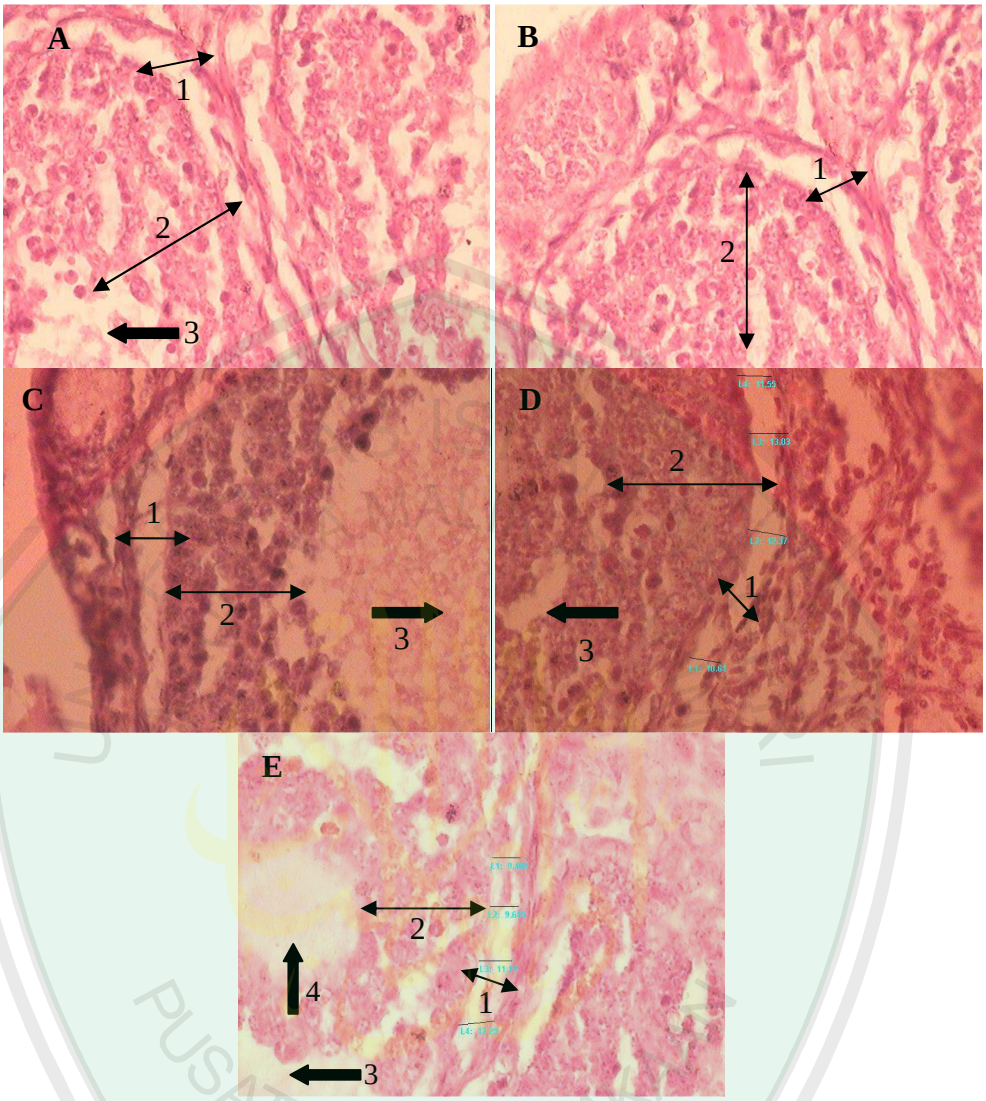
Kegagalan ovulasi menandakan bahwa seorang wanita tidak subur atau infertil. Ditinjau dari segi keislaman pogram KB yang bertujuan untuk mengatur jarak kelahiran karena alasan ekonomi itu tidak diperbolehkan seperti halnya yang dijelaskan dalam al-Qur'an Surat al-An'am(6):151:

۞ قُلۡ تَعَالَوۡاْ أَتۡلُ مَا حَرَّمَ رَبُّكُمۡ عَلَيۡكُمۡۖ أَلَّا تُشۡرِكُواْ بِهِۦ شَيۡـٔٗاۖ وَبِٱلۡوَٰلِدَيۡنِ إِحۡسَٰنٗاۖ وَلَا تَقۡتُلُوٓاْ أَوۡلَٰدَكُم مِّنۡ إِمۡلَٰقٖ نَّحۡنُ نَرۡزُقُكُمۡ وَإِيَّاهُمۡۖ وَلَا تَقۡرَبُواْ ٱلۡفَوَٰحِشَ مَا ظَهَرَ مِنۡهَا وَمَا بَطَنَۖ وَلَا تَقۡتُلُواْ ٱلنَّفۡسَ ٱلَّتِي حَرَّمَ ٱللَّهُ إِلَّا بِٱلۡحَقِّۚ ذَٰلِكُمۡ وَصَّىٰكُم بِهِۦ لَعَلَّكُمۡ تَعۡقِلُونَ ١٥١

Artinya: *Katakanlah: "Marilah kubacakan apa yang diharamkan atas kamu oleh Tuhanmu Yaitu: janganlah kamu mempersekutukan sesuatu dengan Dia, berbuat baiklah terhadap kedua orang ibu bapa, dan janganlah kamu membunuh anak-anak kamu karena takut kemiskinan, Kami akan memberi rezki kepadamu dan kepada mereka, dan janganlah kamu mendekati perbuatan-perbuatan yang keji, baik yang nampak di antaranya maupun yang tersembunyi, dan janganlah kamu membunuh jiwa yang diharamkan Allah (membunuhnya) melainkan dengan sesuatu (sebab) yang benar". demikian itu yang diperintahkan kepadamu supaya kamu memahami(nya).*

Ayat di atas menunjukkan bahwa sesungguhnya semua urusan rezeki adalah urusan Allah SWT, dan rezeki kita sudah ditetapkan oleh Allah SWT sebelum kita keluar dalam perut ibu, jadi bukan karena alasan banyak anak maka kita akan takut kekurangan, sehingga melakukan hal yang dilarang oleh Islam. Keluarga Berencana (KB) mempunyai arti yang sama dengan istilah arab **" تنظيم النسل"**

(pengaturan keturunan/kelahiran), bukan **تحديد النسل**, yang mempunyai arti pembatasan kelahiran). KB atau *family planning* atau *planned parenthood* berarti pasangan suami istri telah mempunyai perencanaan yang kongkrit mengenai kapan anak-anaknya diharapkan lahir agar setiap anaknya lahir disambut dengan rasa gembira. Pasangan suami istri tersebut juga telah merencanakan berapa anak yang dicita-citakan, yang disesuaikan dengan kemampuannya sendiri dan situasi kondisi masyarakat dan negaranya. Jadi KB atau *family planning* itu dititikberatkan pada perencanaan, pengaturan dan pertanggungjawaban orang tua terhadap anggota-anggota keluarganya (Zuhdi, 1993). Menurut Shihab (2008), segala macam bentuk dan cara kontrasepsi dapat dibenarkan dalam Islam selama (1) tidak dipaksakan, (2) tidak menggugurkan (aborsi), (3) tidak membatasi jumlah anak dan (4) tidak mengakibatkan pemandulan abadi. Dibawah ini adalah gambar yang menunjukkan tebal sel seka, semakin tinggi pemberian dosis yang diberikan maka semakin menurun tebal sel teka ovarium.



Gambar 4.4 Irisan Melintang Ovarium Perbesaran 40x10 yang Memperlihatkan Tebal Sel teka a)Kelompok Kontrol b) Dosis 125 mg/Kg BB c) Dosis 200 mg/Kg BB d) 275 mg/Kg BB e) Dosis 350 mg/Kg BB. 1) Sel teka, 2) Sel Granulosa, 3) Cairan folikuler (Antrum), 4) Oosit

Berdasarkan gambar 4.5 dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak daun pegagan dapat menyebabkan penurunan jumlah folikel dan korpus luteum. Turunnya jumlah folikel dan jumlah korpus luteum dapat melalui mekanisme penghambatan produksi dan sekresi hormon FSH, LH, dan estrogen, maupun melalui mekanisme gangguan secara langsung pada sel target yaitu dapat berupa

rusaknya membran sel, degenerasi dan apoptosis serta gangguan pada proses pembelahan. Sel yang mengalami degenerasi biasanya ditandaai dengan terjadi storage (penimbunan), akumulasi cairan atau zat dalam organel sel, perubahan morfologik terutama dalam sitoplasma dan sel mengembung. Sitoplasma keruh atau granuler kasar, disebut degenerasi bengkak keru (*claude swelling*) (Purnama, 2009).

Perubahan sel-sel granulosa dan sel teka menjadi sel lutein sangat bergantung pada LH yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior. Luteinisasi sel-sel granulosa juga bergantung pada pengeluaran ovum dari folikel. Sebuah hormon setempat yang masih belum ditemukan pada cairan folikeler, yang disebut faktor penghambat luteinisasi berfungsi menahan proses luteinisasi sampai terjadi ovulasi. Karena alasan inilah korpus luteum tidak berkembang pada folikel yang tidak berovulasi (Danial, 2005).

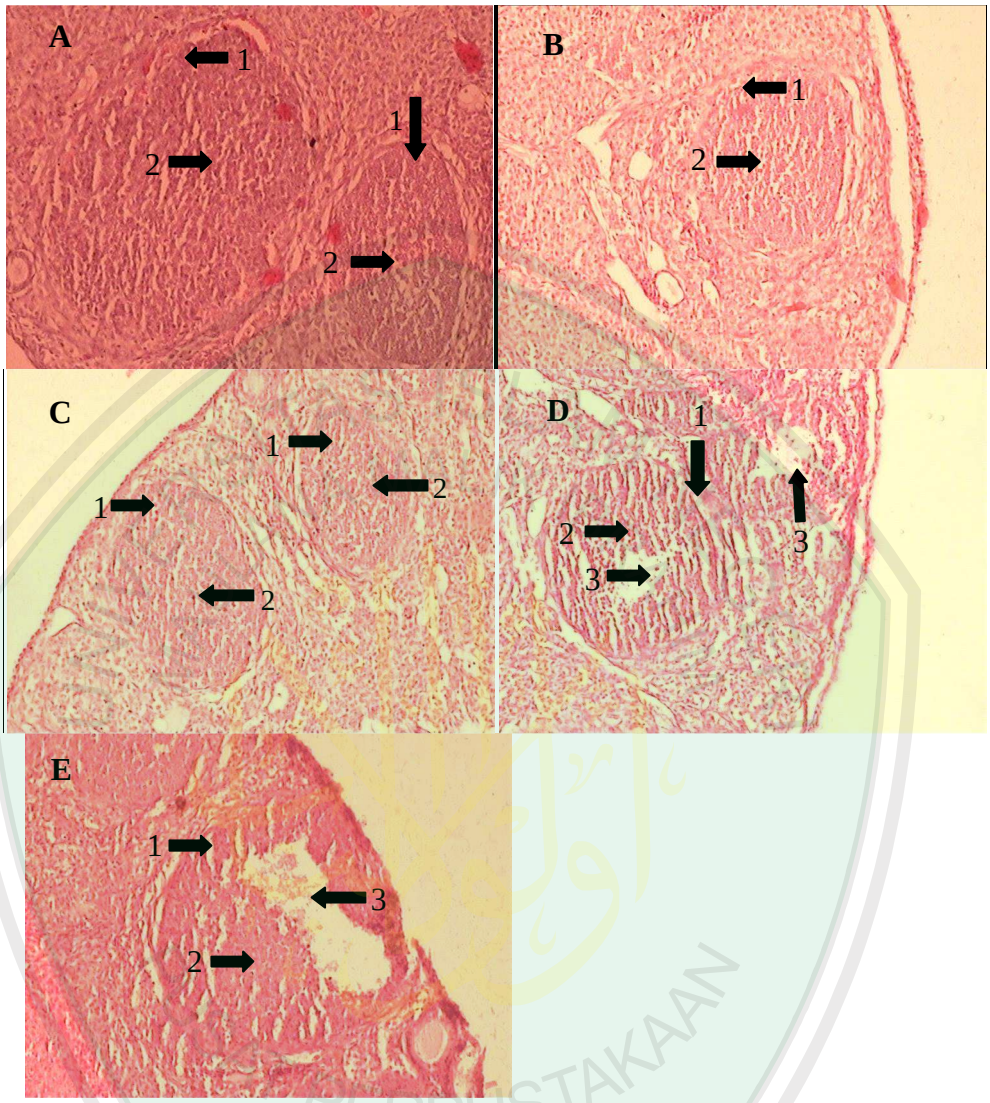
Korpus luteum adalah organ yang sangat sekretorik, yang mensekresi sejumlah besar progesteron dan juga mensekresi estrogen. Sekresi LH bekerja pada sel granulosa dan sel teka untuk menimbulkan luteinisasi maka sel-sel lutein yang baru terbentuk. Progesteron dan estrogen dalam jumlah sedikit, yang disekresi oleh korpus luteum selama tahap luteal dari siklus ovarium mempunyai efek umpan balik yang kuat terhadap kelenjar hipofisis anterior dalam mempertahankan kecepatan sekresi FSH maupun LH yang rendah. Selain dari itu, sel lutein juga akan mensekresi sejumlah kecil hormon inhibin. Hormon ini menghambat sekresi kelenjar hipofisis anterior, khususnya FSH. Sebagai akibatnya, konsentrasi FSH dan LH dalam darah turun menjadi rendah, dan

hilangnya hormon ini menyebabkan korpus luteum berdegenerasi secara menyeluruh, suatu proses yang disebut involusi korpus luteum (Danial, 2005).

Kurangnya sekresi estrogen, progesteron dan dihasilkannya inhibin dari korpus luteum akan menghilangkan umpan balik negatif dari kelenjar hipofisis anterior, memungkinkan kelenjar kembali meningkatkan sekresi FSH, dan setelah beberapa hari kemudian sedikit meningkatkan jumlah LH. FSH dan LH akan merangsang pertumbuhan folikel baru untuk memulai siklus ovarium yang baru (Danial, 2005).

Kenaikan LH pada fase praovulasi ini menyebabkan luteinisasi pada sel granulosa dan sel teka, tetapi luteinisasi ini tidak bisa terjadi secara sempurna karena masih ada oosit di dalam folikel. Akibat luteinisasi yang tidak sempurna ini menyebabkan sedikit kenaikan kadar progesteron. Progesteron yang sedikit meningkat justru merangsang sekresi FSH, sehingga kadar FSH yang sudah turun akan meningkat kembali. Kadar FSH yang meningkat menjelang ovulasi ini sangat penting karena FSH disini bersama estrogen berperan dalam membentuk reseptor LH, untuk persiapan lonjakkan LH. Dengan demikian bila kadar estrogen dan FSH tidak cukup banyak maka korpus luteum yang terbentuk nantinya tidak adekuat dan akan terjadilah defek fase luteal (Danial, 2005).

Keadaan anovulasi yang terjadi bisa karena faktor fisiologis, pengaruh obat-obatan tertentu yang dapat mempengaruhi fungsi hipotalamus, menyebakan suatu keadaan anovulasi atau meningkatnya kadar prolaktin. Menurut Partodihardjo (1992), LH bersama LTH (Prolaktin) berfungsi memelihara pertumbuhan korpus luteum.



Gambar 4.5 Irisan Melintang Ovarium Perbesaran 10x10 yang Memperlihatkan Korpus Luteum a)Kelompok Kontrol b) Dosis 125 mg/Kg BB c) Dosis 200 mg/Kg BB d) 275 mg/Kg BB e) Dosis 350 mg/Kg BB. 1) Sel Teka, 2) Sel Granulosa, 3) Antrum

4.3 Pengaruh Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap Berat Ovarium Mencit (*Mus musculus*)

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis statistik dengan ANAVA tunggal tentang pengaruh ekstrak daun pegagan dosis tinggi terhadap berat ovarium mencit diperoleh data yang menunjukkan bahwa Fhitung > Ftabel 5%, sehingga

hipotesis H0 ditolak dan H1 diterima, yang artinya terdapat pengaruh nyata dari pemberian dosis ekstrak daun pegagan dosis tinggi terhadap berat ovarium mencit, sebagaimana yang tercantum dalam tabel 4.1

Tabel 4.1 Ringkasan ANAVA Tunggal tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Dosis Tinggi terhadap Berat Ovarium Mencit

SK	**db**	**JK**	**KT**	**F hitung**	**F tabel 5%**
Perlakuan	4	691,076	172,769	13,604	2,87
Galat	20	254,004	12,700		
Total	24	945,080			

Untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan yang paling berpengaruh terhadap jumlah folikel primer, maka dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) 5%. Berdasarkan hasil uji BNT 5% dari rata-rata jumlah folikel primer pada ovarium, maka didapatkan notasi BNT seperti pada tabel 4.2

Tabel 4.2 Ringkasan BNT 5% tentang Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Dosis Tinggi terhadap Jumlah Folikel Primer Ovarium Mencit

Perlakuan	Rata-rata±SD	Notasi 5%
P4 (Dosis 350 mg/kg BB)	15,02±2,37	a
P3 (Dosis 275 mg/kg BB)	15,88±3,90	ab
P2 (Dosis 200 mg/kg BB)	20,04±1,07	bc
P1 (Dosis 125 mg/kg BB)	22,98±1,45	c
P0 (kontrol)	29,48±1,30	d

Dari hasil tabel 4.2 dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak daun pegagan pada perlakuan P1 (125 mg/kg BB) dan perlakuan P2 (200 mg/kg BB) memberikan pengaruh yang sam, akan tetapi memberikan pengaruh berbeda dengan P3 (275 mg/kg BB) , P4 (350 mg/kg BB) dan P0 (kontrol). Perlakuan P3 (275 mg/kg BB) dan P4 (350 mg/kg BB) memberikan pengaruh yang sama, akan

tetapi memberikan pengaruh yang berbeda dengan perlakuan P0 (kontrol). Berdasarkan hasil notasi 5% diketahui bahwa pada perlakuan P1 (125 mg/kg BB) jumlah folikel primer mencit mengalami penurunan, dan hasil ini akan semakin turun pada perlakuan P2 (200 mg/kg BB), perlakuan P3 (275 mg/kg BB) dan P4 (350 mg/kg BB) jika dibandingkan dengan kontrol, hal ini menunjukkan pengaruh yang nyata dari beberapa perlakuan.

Penurunan berat ovarium diduga karena senyawa aktif dalam ekstrak daun pegagan dapat mengahambat sekresi estrogen, akibatnya kadar estrogen menjadi rendah. Menurut Campbell (2004), estrogen dihasilkan oleh folikel de graff sebagai akibat rangsangan yang berasal dari Folikel Stimulating Hormone. Rendahnya kadar estrogen mengakibatkan ukuran folikel de graff menjadi berkurang. Menurut Partodiharjo (1980) semakin besar folikel de graff semakin tinggi kadar estrogen. Ini berarti mununjukkan apabila semakin rendah kadar estrogen maka semakin kecil folikel de graaf yang terbentuk dan akibatnya korpus luteum juga ukurannya akan berkurang, maka diduga berat ovarium juga menjadi berkurang.

Seperti diketahui suatu bahan antifertilitas dapat bersifat sitotoksik atau bersifat hormonal dalam memberikan pengaruhnya. Bila bersifat sitotoksik maka pengaruhnya langsung terhadap sel kelamin, dan bila bersifat hormonal maka bekerja pada organ yang responsif terhadap hormon yang berkaitan (Rusmiati, 2007).

Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan terjadinya penurrunan jumlah dari folikel primer, folikel sekunder menuju ke folikel tertier, dan sampai tidak

ditemukannya folikel de Graff pada perkembangan selanjutnya. Besar kemungkinan hal tersebut terjadi karena gangguan hormonal, terutama FSH dan LH pada saat perkembangan menuju folikel de Graff. Menurut Limbong (2007), folikel yang tidak berkembang dapat disebabkan karena adanya gangguan pada jalur hipotalamus hipofisa yang selanjutnya menyebabkan gangguan sekresi GnRH yang kemudian akan berpengaruh pada pembentukan, perkembangan dan pematangan folikel.

Saponin sebagai bahan sintesis hormon steroid dan sebagai estrogen kontraseptif. Kemungkinan lain adalah karena bahan aktif saponin tersebut mengganggu poros hipotalamus-hipofisis-ovarium. Sebagaimana sifat bahan antifertilitas lainnya, saponin bersifat esterogenik sehingga akan mempengaruhi siklus menstruasi dan perkembangan folikel. Ada dugaan bahwa kemungkinan saponin yang bersifat esterogenik ini turut aktif meningkatkan kadar estrogen efektif di dalam darah. Oleh karena tingginya kadar estrogen dalam darah dapat menghambat hipofisis dalam mensekresikan hormon gonadotropin (FSH) melalui umpan balik negatif. Menurunnya kadar FSH mengakibatkan terhambatnya perkembangan folikel di dalam ovarium (Adimunca, 1996).

Senyawa flavonoid dapat merangsang pembentukan estrogen pada mammalia dan strukturnya ada kemiripan dengan hormon estrogen. Senyawa yang bersifat estrogenik akan memberikan umpan balik negatif terhadap poros hipotalamus-hipifisis-ovarium sehingga akan menurunkan sekresi LH maupun FSH (Rusmiati, 2010).

Penurunan kadar FSH dapat mempengaruhi sel granulosa dalam menghasilkan zat-zat gizi, hormon dan enzim yang penting untuk perkembangan folikel ovarium dan menurunkan rangsangan untuk pembentukan dan pendewasaan pendewasaan folikel menjadi folikel yang matang (Partohiharjo, 1992). Kemunduran gizi pada folikel ovarium akan menyebabkan atropi ovarium. Atropi ovarium, yaitu mengecilnya ukuran ovarium. Atropi terjadi karena adanya perubahan dalam ovarium, yang disebabkan oleh saponin. Terjadinya atropi pada ovarium akan memberikan dampak atau pengaruh terhadap kemampuan folikel untuk berkembang menjadi folikel de graff (Mahriani, 2008). Hormon LH berperan dalam merangsang sel teka untuk mensekresi estrogen yang berperan dalam menstimulasi tahap akhir spermatogenesis. Penurunan kadar FSH, LH dan estrogen akan menghambat proses pematangan folikel (Elyal, 2002).

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat diketahui bahwa, setelah pemberian ekstrak daun pegagan pada mencit mampu menurunkan jumlah folikel dan berat ovarium. Hasil penelitian memberikan sedikit tambahan pengetahuan dari sekian banyak ilmu Allah SWT yang masih belum diketahui, untuk itu kita sebagai generasi *ulul albab* dituntut untuk terus melakukan penelitian untuk mengungkap kebesaran ilmu Allah SWT yang masih banyak belum kita ketahui, sebagimana firman Allah dalam surat Al-Imron (3):190-191 :

إِنَّ فِي خَلْقِ ٱلسَّمَٰوَٰتِ وَٱلْأَرْضِ وَٱخْتِلَٰفِ ٱلَّيْلِ وَٱلنَّهَارِ لَأٓيَٰتٍ لِّأُو۟لِى ٱلْأَلْبَٰبِ ﴿١٩٠﴾ ٱلَّذِينَ يَذْكُرُونَ ٱللَّهَ قِيَٰمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ ٱلسَّمَٰوَٰتِ وَٱلْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَٰذَا بَٰطِلًا سُبْحَٰنَكَ فَقِنَا عَذَابَ ٱلنَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya*: Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal, (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan 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.*

Hasil penelitian ini juga turut memaknai konsep "*ulul albab*". Pada ayat di atas, *ulul albab* diartikan sebagai orang-orang yang berakal, yang senantiasa mengingat Allah SWT dalam kondisi apapun dan memikirkan penciptaanNya. Memikirkan bukan berarti hanya selalu diam berfikir, akan tetapi kita sebagai mahasiswa biologi yang dibekali dengan berbagai disiplin ilmu tentang makhluk hidup dapat melakukan pengembangan dan penelitian-penelitian sejauh hal tersebut tidak bertentangan dengan syari'at Islam. Menurut Shihab (2002), sebagai insan *ulul albab* harus mampu mengintegrasikan semua yang telah diperoleh di bangku pendidikan dalam kehidupan sehari-hari, mau berfikir dan memikirkan bahwa semua yang diciptakan Allah SWT tidaklah sia-sia. Harapan ke depan akan banyak dikembangkan penelitian-penelitian yang kompeten di bidang biologi, khususnya biologi reproduksi yang dikaji secara mendalam dan disesuaikan dengan syari'at Islamyang diharapkandapat bermanfaat untuk masa yang akan datang.