



Prosiding

Seminar Hasil-Hasil Penelitian
dan Pengabdian kepada Masyarakat
UNIVERSITAS LAMPUNG 2012

EFEK EKSTRAK KUNYIT TERHADAP KETEBALAN DAN JUMLAH SEL EPITEL LUMINAL ENDOMETRIUM TIKUS (*Rattus norvegicus*) PADA FASE ESTRUS

Oleh :
SORAYA RAHMANISA
Fakultas KEokteran Universitas Lampung

ABSTRAK

Tujuan: Penelitian ini adalah studi pendahuluan untuk menganalisis efek ekstrak kunyit terhadap tebal dan jumlah sel epitel luminal endometrium tikus pada fase estrus.

Desain: penelitian eksperimental *in vivo* menggunakan hewan coba tikus betina galur *Sprague dawley*. **Metode:** 30 Ekor tikus betina dikelompokkan dalam 6 kelompok, kelompok 1 diberi terapi ekstrak kunyit 55,2 mg/kgBB, kelompok 2 kontrol –(aquades), kelompok 3 kontrol +(aquades+LH), kelompok 4 pelarut CMC, kelompok 5 CMC+LH, dan kombinasi ekstrak kunyit 55,2mg/kgBB dan LH. perlakuan mulai diberikan pada tikus pada usia 28 hari, selanjutnya tikus dikorbkan umur 34 hari, yaitu pada hari ke-5 perlakuan untuk diambil sampel uterus, dianalisis tebal endometrium dan sel epitel luminal endometrium. **Hasil:** pemberian ekstrak kunyit dosis 55,2 mg/kgbb pada endometrium tikus yang diinduksi dengan LH berpengaruh nyata menurunkan jumlah sel epitel luminal endometrium, tetapi tidak memberikan perubahan terhadap ketebalan endometrium.

Kata kunci: ekstrak kunyit, endometrium, estrus, epitel luminal

PENDAHULUAN

Pengetahuan mengenai reproduksi secara menyeluruh dan mendalam merupakan modal untuk pengaturan fertilitas. Pengamatan atau penelitian mengenai reproduksi hewan dapat dikaji dari berbagai aspek, satu diantaranya adalah dari keteraturan hewan betina untuk mengalami periode reseptif terhadap hewan jantan. Periode tersebut dikenal sebagai periode estrus. Periode estrus pada hewan terjadi secara berulang dan membentuk suatu siklus yang disebut siklus estrus. Siklus estrus merupakan salah satu aspek reproduksi yang menggambarkan perubahan kandungan hormon reproduksi yang disebabkan oleh aktivitas ovarium dibawah pengaruh hormon gonadotrophin. Perubahan kandungan hormon reproduksi selanjutnya menyebabkan perubahan struktur pada jaringan penyusun saluran reproduksi, utamanya endometrium.

Mekanisme aksi suatu senyawa yang dapat menghambat biosintesis prostaglandin dapat mempengaruhi fungsi reproduksi. Prostaglandin dalam endometrium berperan pada proses implantasi, desidualisasi, proliferasi sel-sel epitel, juga terlibat dalam peningkatan permeabilitas vaskuler endometrium yang penting untuk angiogenesis. Angiogenesis adalah



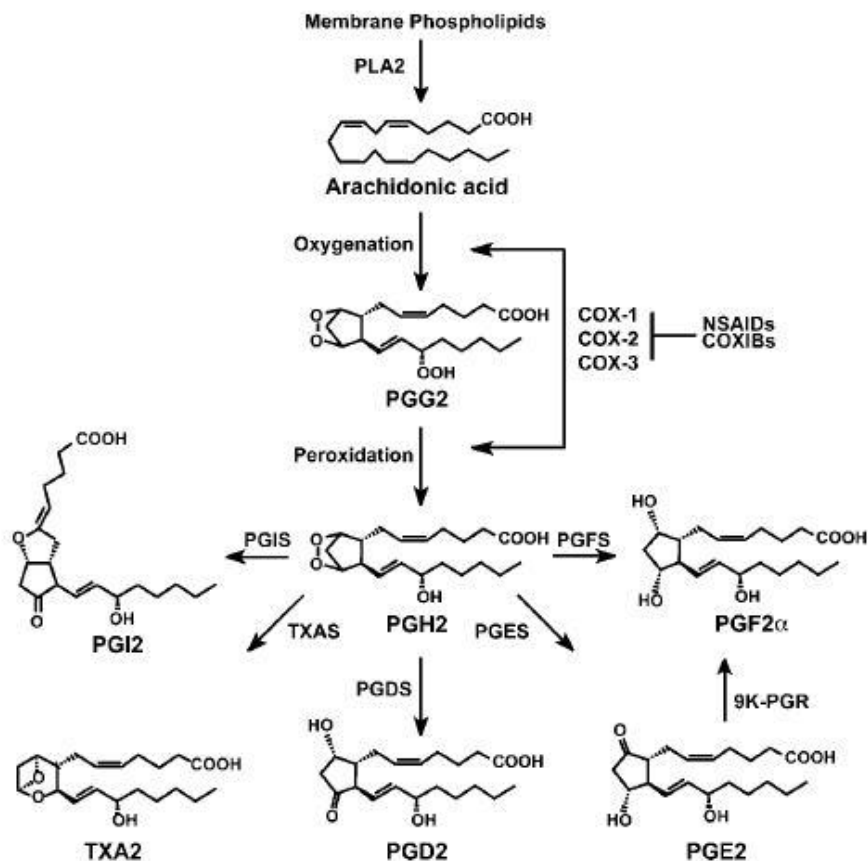
Prosiding

Seminar Hasil-Hasil Penelitian
dan Pengabdian kepada Masyarakat
UNIVERSITAS LAMPUNG 2012

satu syarat untuk mensuplai jaringan dengan gizi yang cukup yang penting untuk proliferasi sel-sel. Angiogenesis diatur oleh banyak faktor, antara lain *nitric oxide*, matriks metalloproteinase (MMP), *fibroblast growth factor*, *epidermal growth factor*, dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang merupakan kunci dari proses angiogenesis⁷

Prostaglandin merupakan zat yang penting dalam sistem reproduksi manusia, antara lain berperan dalam ovulasi, implantasi, inflammasi, dan vaskularisasi endometrium. Prostaglandin dalam endometrium berperan pada proses implantasi, desidualisasi, proliferasi sel-sel epitel, juga terlibat dalam peningkatan permeabilitas vaskuler endometrium yang penting untuk angiogenesis. Angiogenesis adalah satu syarat untuk mensuplai jaringan dengan gizi yang cukup yang penting untuk proliferasi sel-sel. Hambatan pada mekanisme kerja prostaglandin oleh suatu senyawa dapat mengakibatkan suatu proses terganggu. Mekanisme aksi suatu senyawa yang dapat menghambat biosintesis prostaglandin dapat mempengaruhi fungsi reproduksi. Prostaglandin merupakan mediator penting dari berbagai proses biologis dan patologis, dan telah diketahui berperan dalam sejumlah fungsi reproduksi pada wanita, termasuk ovulasi, fertilisasi, luteolisis, implantasi dan kelahiran⁶

Ekstrak kunyit (kurkumin) mempunyai aksi farmakologis yang dapat menghambat biosintesis prostaglandin melalui jalur siklooksigenase, dengan menonaktifkan enzim COX yang mengkonversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin, terutama enzim COX-2 yang berperan dalam fungsi reproduksi⁵





Prosiding

Seminar Hasil-Hasil Penelitian
dan Pengabdian kepada Masyarakat
UNIVERSITAS LAMPUNG 2012

Prostaglandin (PGs) telah diketahui sangat berperan dalam fungsi reproduksi wanita, termasuk di dalamnya ovulasi, fertilisasi, implantasi dan desidualisasi. Mediator lipid ini didukung oleh siklus dari enzim COX. Prostaglandin merupakan hasil metabolisme asam arakhidonat, suatu zat intrasel yang akan keluar dari sel jika terjadi trauma pada sel tersebut. Metabolisme asam arakhidonat menjadi prostaglandin melalui beberapa urutan reaksi yang dikatalisis oleh beberapa enzim, salah satunya adalah enzim COX. Enzim ini adalah enzim kunci dalam metabolisme asam arakhidonat menjadi prostaglandin. Asam arakhidonat yang terlepas dari membran sel yang terkejut akan dilipat (siklasi) dan dioksidasi membentuk prostaglandin G₂ (PGG₂). Semua jenis prostaglandin (PGs) adalah turunan dari PGG₂, karena itu enzim ini disebut enzim kunci dalam biosintesis prostaglandin¹

RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian yang dikemukakan, maka permasalahan dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimanakah efek ekstrak kunyit terhadap ketebalan endometrium tikus pada fase estrus?
2. Bagaimanakah efek ekstrak kunyit terhadap jumlah sel epitel luminal endometrium tikus pada fase estrus ?

TUJUAN PENELITIAN

1. Mempelajari efek ekstrak kunyit terhadap ketebalan endometrium tikus pada fase estrus
2. Mempelajari efek ekstrak kunyit terhadap jumlah sel epitel luminal endometrium tikus pada fase estrus

MANFAAT PENELITIAN

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmu pengetahuan dasar terutama dalam bidang biologi reproduksi mengenai efek ekstrak kunyit terhadap organ reproduksi khususnya endometrium
2. Memberikan landasan ilmiah tentang penggunaan kunyit sebagai zat pengatur reproduksi, baik antifertilitas maupun merangsang kesuburan, yang banyak dikonsumsi masyarakat sebagai jamu, rempah, dan bumbu masakan
3. Manfaat klinis : lebih jauh mengetahui manfaat ekstrak kunyit sebagai obat pengatur kesuburan bagi wanita

METODE PENELITIAN

Tempat dan Waktu Penelitian.

Penelitian dilakukan di Laboratorium Bagian Fisiologi dan Patologi Anatomi FK UGM. Penelitian dilakukan selama 6 (enam) bulan.



Prosiding

Seminar Hasil-Hasil Penelitian
dan Pengabdian kepada Masyarakat
UNIVERSITAS LAMPUNG 2012

Jenis Penelitian.

Jenis penelitian ini adalah *post-test control randomized group design* terhadap *Rattus norvegicus* strain *Sprague dawley*, perlakuan dibagi menjadi empat kelompok, masing – masing kelompok terdiri dari 5 ulangan.

Alat dan Bahan Penelitian.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: kandang mencit, timbangan analitik, timbangan hewan coba, ekstrak kunyit, aquades, CMC, LH.

Cara Kerja

Sebanyak 30 ekor tikus betina *Sprague dawley* diberi makan berupa pellet B-2 dan minum air matang secukupnya. Pengelompokan hewan coba dilakukan secara acak sehari sebelum perlakuan dimulai guna menjamin homogenitas kelompok dalam hal berat badan. Sebelum uji, hewan coba dikarantina dan diaklimatisasi selama satu minggu, untuk mendapatkan keseragaman kondisi. Perlakuan mulai diberikan pada tikus pada usia 28 hari selama 5 hari, selanjutnya tikus dikorbankan pada umur 34 hari, untuk diambil sampel uterusnya dan dibuat preparat dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin.

Hasil dan Pembahasan

Ketebalan endometrium dari masing-masing perlakuan ditampilkan pada tabel di bawah ini :

Tabel 1. Rerata ($M \pm SD$) tebal endometrium tikus setelah pemberian ekstrak kunyit dosis 55,2 mg/kgbb dengan induksi LH 10 IU

No	Perlakuan	Rerata ($M \pm SD$) Tebal Endometrium Tikus (μm)
1.	Aquades	$2,71 \pm 0,61^b$
2.	LH+Aquades	$2,06 \pm 0,35^a$
3.	CMC	$2,83 \pm 0,27^b$
4.	LH+CMC	$2,51 \pm 0,26^{a,b}$
5.	kunyit + CMC	$2,91 \pm 0,31^b$
6.	LH+kunyit+CMC	$3,02 \pm 0,30^b$

Keterangan : ^{a,b,c,d} angka yang diikuti dengan huruf yang berbeda pada tiap baris menunjukkan berbeda nyata pada taraf ketelitian 95 % (N=30, p<0,05).

Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak kunyit dosis 55,2 mg/kgbb dengan induksi LH dapat meningkatkan ketebalan endometrium tetapi tidak berbeda secara bermakna bila dibandingkan dengan kelompok tanpa induksi LH. Pemberian ekstrak kunyit dapat meningkatkan ketebalan endometrium jika dibandingkan dengan kelompok yang hanya diinduksi dengan LH.

Tabel di atas menunjukkan peningkatan ketebalan endometrium pada kelompok perlakuan kunyit + LH. Pengaruh pemberian ekstrak kunyit dosis 55,2 mg/kgbb dengan induksi LH



Prosiding

Seminar Hasil-Hasil Penelitian
dan Pengabdian kepada Masyarakat
UNIVERSITAS LAMPUNG 2012

terhadap ketebalan endometrium disajikan pada tabel di atas. Ketebalan endometrium dengan perlakuan ekstrak kunyit dosis 55,2 mg/kgbb tidak berbeda nyata dibandingkan dengan ketebalan endometrium pada perlakuan aqua + LH. Ketebalan endometrium yang diberikan ekstrak kunyit tanpa induksi LH lebih tipis jika dibandingkan dengan ketebalan endometrium pada kelompok yang diberi ekstrak kunyit dengan induksi LH. Ekstrak kunyit dosis 55,2 mg/kgbb terlihat mampu membuat endometrium lebih tipis dibandingkan dengan kelompok yang mendapat induksi LH. Meskipun demikian kemampuan induksi LH masih cukup kuat walau terdapat hambatan oleh ekstrak kunyit. Hal ini tampak dari hasil analisis variansi yang menunjukkan tebal endometrium.

Uji statistik menggunakan One Way Anova menunjukkan hasil yang berbeda nyata pada perlakuan kontrol yang diberikan CMC yaitu sebesar $2,83 \pm 0,55$ terhadap rerata ketebalan endometrium kelompok ekstrak kunyit + LH yaitu sebesar $3,02 \pm 0,53$ ($P < 0,05$). Sedangkan untuk kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak kunyit dan stimulasi LH ketebalan endometrium juga mengalami peningkatan yang signifikan sebesar $3,02 \pm 0,53$ dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Ketebalan endometrium yang mengalami peningkatan secara signifikan yaitu kelompok perlakuan ekstrak kunyit dengan induksi LH.

Berdasarkan hasil uji analisis univariat *between subject-effect* untuk mengetahui variabel independent yang berpengaruh diperoleh bahwa variabel LH memberikan pengaruh sebesar 47,4 % ($R^2 = 0,474$, $P < 0,05$). Hal ini berarti bahwa sebesar 47,4 % variasi rerata tebal endometrium dapat dijelaskan oleh variabel independen yaitu pemberian LH 10 IU.

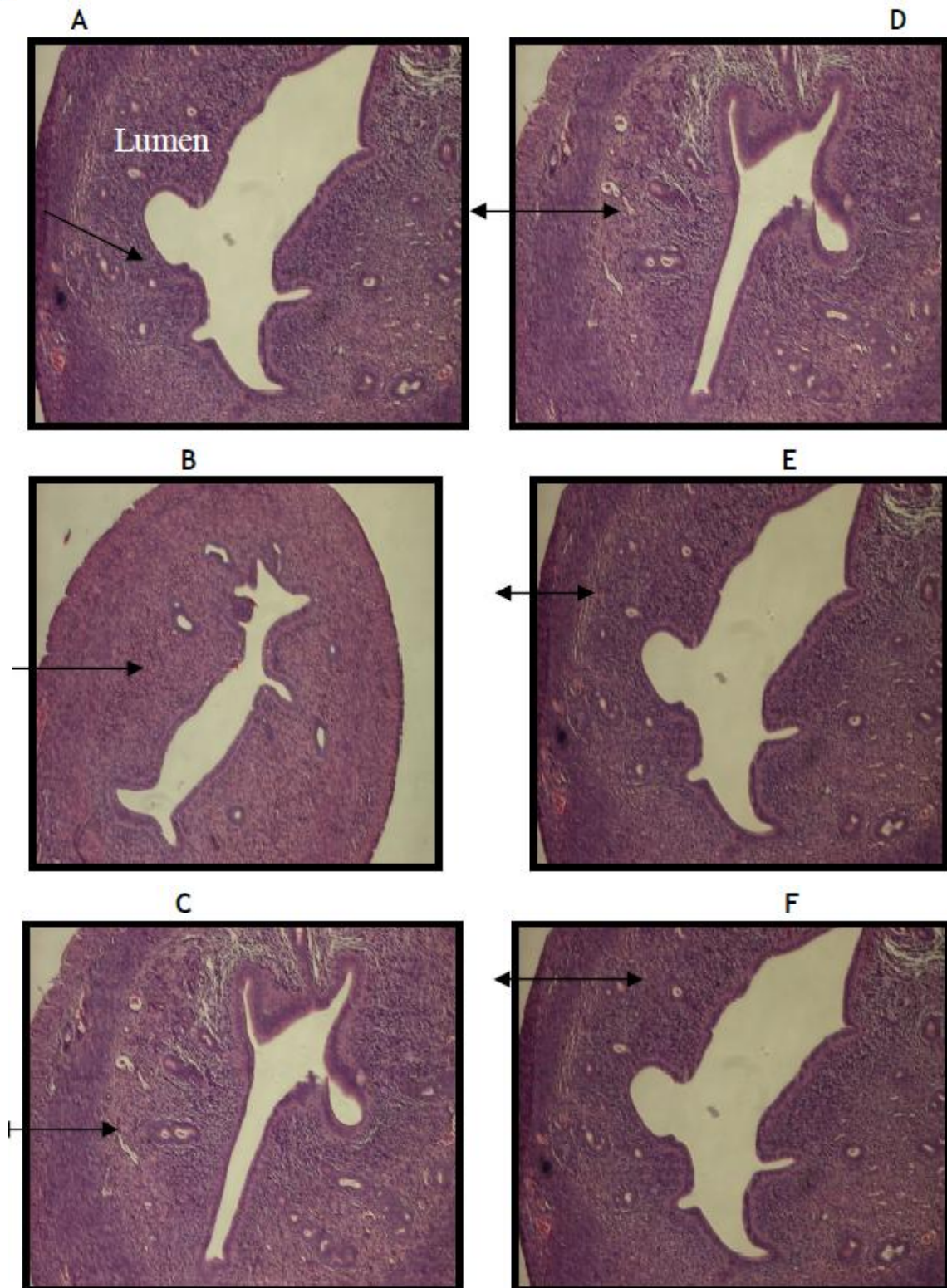
Jumlah Sel Epitel Luminal Endometrium

Epitel luminal yang melingkupi permukaan endometrium yang diperoleh dari hasil penelitian terdapat paling banyak pada kelompok perlakuan CMC+LH dengan rerata sebesar 271,80. Hasil ini tidak berbeda secara nyata bila dibandingkan dengan kelompok kunyit+CMC. Berdasarkan hasil uji analisis univariat *between subject-effect* untuk mengetahui variabel independent yang berpengaruh diperoleh bahwa variabel LH+kunyit memberikan pengaruh sebesar 75 % ($R^2 = 0,750$, $P < 0,05$). Hal ini berarti bahwa sebesar 75 % variasi rerata jumlah sel epitel luminal endometrium dapat dijelaskan oleh variabel independen yaitu pemberian LH 10 IU + kunyit 55,2 mg/kgbb. Proliferasi epitel uterus diatur oleh estradiol dan P4, yang jumlahnya fluktuatif selama fase estrus. Estradiol akan menginduksi proliferasi sel epitel uterus, sedangkan progesteron akan merangsang diferensiasi lapisan fungsional dan menghambat proliferasi epitel. Pada rodensia, bahwa praperlakuan dengan P4 akan menghambat estrogen untuk menginduksi proliferasi sel-sel epitel uterus. Progesteron berpengaruh melalui reseptor P4 (PR), yang diekspresikan pada sel epitel, stroma dan sel myometrium uterus⁴. Pada kebanyakan sel, PR diatur oleh estrogen. E₂ mengatur upstream PR di epitel vagina dan mengatur downstream PR di epitel uterus². Dalam endometrium sendiri terdapat reseptor LH yang terdapat pada epitel luminal dan glanduler endometrium. Akibat induksi LH maka reseptor dalam endometrium akan aktif untuk meningkatkan ekspresi secara *in vitro* pada fase luteal endometrium³. Terdapat hubungan kronologis antara konsentrasi reseptor LH dengan produksi sel epitel endometrium.



Prosiding

Seminar Hasil-Hasil Penelitian
dan Pengabdian kepada Masyarakat
UNIVERSITAS LAMPUNG 2012



Gambar 1. Morfologi endometrium tikus setelah pemberian ekstrak kunyit dosis 55,2 mg/kgbb. (A-C: tanpa induksi LH), (D-F: dengan induksi LH). A-D. Aqua, B-E. CMC, C-F. ekstrak kunyit, dengan Pengecatan Hematoksilin-Eosin, Pengamatan dengan mikroskop fase kontras dengan perbesaran 100X.



Prosiding

Seminar Hasil-Hasil Penelitian
dan Pengabdian kepada Masyarakat
UNIVERSITAS LAMPUNG 2012

Wood (2007) melaporkan bahwa serum E2 memiliki hubungan dengan proliferasi dan apoptosis pada kebanyakan jenis sel, tetapi tidak berhubungan dengan adanya perubahan matriks ekstraseluler, sedangkan nilai P4 serum hanya berhubungan pada beberapa parameter⁸. LH akan mengatur PGHS-2, dalam seluruh jaringan uterus (endometrium, myometrium, cervix, dan oviduk) yang dimodulasi secara langsung dengan aktivasi dari inositol fosfat dan adenil siklase. LH menginduksi protein G dan menghidrolisis inositol fosfat yang melibatkan cAMP dan jalur fosfolipase C. Efektor utama dari hormon peptida seperti LH adalah adenilat siklase, yang akan membentuk cAMP, dan sejumlah fosfolipase dan kanal ion yang akan menambah influx/mobilisasi Ca^{2+} , sehingga akan menyebabkan peningkatan konsentrasi kalsium sitosol. Pada tikus, pusat pengaturan sekresi gonadotropin hormon terdapat pada sel neuron yang disekresikan oleh GnRH di hipotalamus. Aktivasi reseptor GnRH akan merangsang hipofisis untuk mengaktifkan LH. Aktifnya reseptor GnRH akan merangsang hidrolisis fosfoinositide dan menggerakkan kalsium yang tersimpan intraseluler, kemudian menyebabkan terbukanya kanal kalsium di membran plasma yang meningkatkan konsentrasi kalsium di sitosol dan pada akhirnya gonadotropin dilepaskan. Mekanisme ini melibatkan kalsium, aksi kalsium dan messenger derivat lipid memungkinkan nukleotida secara siklik berpengaruh terhadap GnRH, dan diperantara melalui aktivasi protein kinase dan fosforilasi substrat pada sel target. Kedua protein yaitu protein kinase calmodulin dan protein kinase dependen-fosfolipid (PKC) terlibat secara langsung pada stimulasi LH yang dilepaskan oleh GnRH, dan metabolisme asam arakhidonat melalui enzim lipoksigenase. Mekanisme fosforilasi protein ini sendiri juga melibatkan fosforilasi ribosomal dan modulasi sistem translasi pada gonadotrop.

Rerata jumlah sel epitel luminal endometrium dapat dilihat pada tabel sebagai berikut :

Tabel 2. Rerata ($M \pm SD$) Jumlah sel epitel luminal endometrium tikus setelah pemberian PGV-0 dosis 55,2 mg/kgbb dengan induksi LH 10 IU

No	Perlakuan	Rerata ($M \pm SD$) Jumlah sel epitel luminal endometrium tikus dalam endometrium
1.	Aquades	64,20 \pm 18,79a
2.	LH + Aquades	65,40 \pm 6,91a
3.	CMC	102,40 \pm 73,08a
4.	LH + CMC	271,80 \pm 72,28b
5.	kunyit + CMC	206,20 \pm 63,03b
6.	LH + kunyit+CMC	84,80 \pm 23,73a

Keterangan : ^{a,b,c,d} angka yang diikuti dengan huruf yang berbeda pada tiap baris menunjukkan berbeda nyata pada taraf ketelitian 95 % (N=30, p<0,05).



Prosiding

Seminar Hasil-Hasil Penelitian
dan Pengabdian kepada Masyarakat
UNIVERSITAS LAMPUNG 2012

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak kunyit tidak memberikan perubahan pada ketebalan endometrium tikus yang diinduksi dengan LH
2. Ekstrak kunyit menurunkan jumlah sel epitel luminal endometrium tikus yang diinduksi dengan LH

SARAN

1. Penelitian ini perlu dilanjutkan dalam rangka pengembangan ekstrak kunyit untuk obat alternatif pengaturan kesuburan baik antifertilitas maupun merangsang kesuburan, dengan melakukan sejumlah penelitian mengenai aktivitas ekstrak kunyit yang terkait dengan mekanisme ovulasi dan implantasi secara *in vivo*.
2. Perlu diperhatikan waktu konsumsi ekstrak kunyit khususnya pada masa subur, berkaitan dengan fungsi sistem reproduksi pada wanita yang bersifat siklik.

DAFTAR PUSTAKA

- Behrman HR, and Romero RJ, 1991, *Prostaglandin and Prostaglandin-like Products in Reproduction: Eicosanoids, Peroxides, and Oxygen Radicals*. In Yen, S.S.C. and Jaffe, R.B. (ed) *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. 3 rd. W.B.Saunders Company, Philadelphia
- Cunha GR, Cooke PS, Kurita T, 2004. Role of Stromal-Epithelial Interactions in Hormonal Responses. *Arch Histol Cytol*, 67 (5) : 417-434
- Fields MJ and Shemesh M, 2004. Extragonadal Luteinizing Hormone Receptors in The Reproductive Tract of Domestic Animals, *Biol. Reprod.* 71:1412-1418
- Martin L, Das R, Finn C. 1973 : The Inhibition by Progesterone of Uterine Epithelial Proliferation in The Mouse. *J Endocr* 57 : 549.
- Sardjiman, 1993. Sintesa 2,6-Bis (3,5-dimetil-4-hidroksi benzilidin)sikloheksanon, 2,5-(3,5-dimetil-4 hidroksi benzilidin)siklopentanon & pentadien-on dan daya antioksidannya. *Laporan Penelitian*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Sirois J, Sayasith K, Brown KA, Stock AE, Bouchard N, and Dore M. 2004. Cyclooxygenase-2 and Its Role in Ovulation : a 2004 account, *Hum. Reprod. Update* (10) : 373-385
- Strowitzki T, Germeyer A., Popovici R., & Wolff M.V., 2006. The Human Endometrium as a Fertility- Determining Factor. *Human Reproduction Update* (12) : 617-621
- Wood GA, Fata JE, Watson KLM, and Khokha R, 2007. Circulating Hormones and Estrous Stage Predict Cellular and Stromal Remodeling in Murine Uterus. *Reproduction* (133) : 1035-1044