

Efek Antiestrogenik Tamoxifen dan Ekstrak Umbi Teki (*Cyperus rotundus* L.) terhadap Diameter Uterus dan Lumen Uterus Mencit (*Mus musculus* L.)

Hendri Busman¹, Nuning Nurcahyani¹, Sutyarso¹

¹Fakultas MIPA Universitas Lampung

Abstrak

Rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) adalah tanaman liar yang tumbuh di berbagai tempat. Namun dalam pengobatan tradisional Tiongkok maupun India, kemampuan rumput teki telah lama diakui untuk mengatasi masalah-masalah kewanitaan dalam membantu meringankan ketidakaturan siklus haid. Tanaman rumput teki diduga memiliki kandungan antiestrogen yang bekerja atau mengantagonis kerja estrogen dengan memodifikasi atau mengantagonis kerja estrogen, termasuk diantaranya adalah tamoxifen. Penelitian ini bertujuan membandingkan efek antiestrogen tamoxifen dengan ekstrak umbi teki pada struktur diameter uterus dan lumen uterus mencit betina (*Mus musculus* L.). Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Zoologi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Mencit yang digunakan dikelompokkan dalam 3 kelompok dengan 6 kali ulangan, sesuai dengan dosis perlakuan yaitu : Kelompok A : kontrol, diberi aquades. Kelompok B : diberi ekstrak umbi teki dengan dosis 135mg/40grBB. Kelompok C: diberi larutan obat antiestrogen tamoxifen 0,16 mg/40grBB. Adapun parameter yang diamati adalah diameter uterus dan lumen uterus. Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap. Untuk analisis data digunakan uji statistik uji *One Way ANOVA* dengan $\alpha = 0,05$ (5%) kemudian dilanjutkan uji Beda Nyata Terkecil (BNT). Dari hasil analisis data didapatkan bahwa pemberian ekstrak umbi teki dan tamoxifen sama-sama menurunkan diameter uterus dan diameter lumen uterus. Hasil uji lanjut dengan BNT $\alpha = 5\%$ menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kontrol dengan ekstrak umbi teki dan tamoxifen pada diameter uterus dan diameter lumen uterus. Namun antara ekstrak umbi teki dan tamoxifen tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada diameter uterus dan diameter lumen uterus.

Kata kunci : antiestrogen, diameter uterus, ekstrak umbi teki, , lumen uterus, tamoxifen

Antioxygenic Antioxidant Effect of Tamoxifen and Tomato Bulbs Extract (*Cyperus rotundus* L.) against Uterine and Lumen Uterus Mice (*Mus musculus* L.)

Abstract

Teki Grass (*Cyperus rotundus* L.) are wild plant which grow on random place. But, in Chinese and India traditional medication, teki grass are well known to cure women problems especially metrorrhagie. Teki grass are expected have antiestrogen compound. Antiestrogen work is antagonist estrogen, by modifying or blocking endogenous estrogen, and tamoxifen is one of anti estrogen. This research purpose is comparing antiestrogenic effect between tamoxifen and teki Grass on mice (*Mus musculus* L.) uterine lumine structure. This research are held at Zoology laboratorium Biology FMIPA Lampung University. Mice are divided into 3 groups with 6 repetition each group. A group : control, are given aquadest by oral administration. B group : are given teki grass root extract 135 mg/40grBW. C group : are given tamoxifen 0,16 mg/40grBW by oral administration. Parameter that observed is uterine diameter and uterine lumen diameter structure. RAL is used as this research design. To analyze the data, we use *One Way ANOVA Test* and then *LSD* $\alpha = 5\%$. From data analysis, teki grass root extract and tamoxifen have same effect to decrease uterine diameter and uterine lumen diameter. From *LSD* test, we get significant difference between control group and teki grass root extract group and between control group and tamoxifen group on uterine diameter and uterine lumen diameter. But, there is no significant difference between teki grass root extract group and tamoxifen group on uterine diameter and uterine lumen diameter.

Key words : lumen diameter, teki grass root extract, tamoxifen, antiestrogenic, uterine diameter,

Korespondensi: Dr. Hendri Busman, M.Biomed, alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 082372357274, e-mail hendri_busman@yahoo.com

Pendahuluan

Antiestrogen atau antagonis estrogen adalah golongan obat yang bekerja dengan menghambat atau melawan kerja estrogen, melalui kompetisi dengan estrogen endogen untuk menduduki reseptor-reseptor estrogen di organ target.¹ Senyawa obat yang termasuk

antiestrogen dan berguna untuk mengobati masalah fertilitas adalah klomifen sitrat dan tamoksifen sitrat.²

Klomifen sitrat bekerja dengan cara menduduki reseptor estrogen di hipotalamus dan pituitari anterior sehingga meningkatkan sekresi hormon-hormon gonadotropin, yaitu

follicle stimulating hormone (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). FSH dan LH bekerja pada ovarium untuk pengembangan dan pematangan folikel yang mengandung sel telur, serta untuk menginduksi ovulasi. Tamoksifen mempunyai struktur dan sifat yang mirip dengan kломifen.^{2,3}

Pada saat ini terjadi peningkatan penggunaan bahan alam baik sebagai obat maupun tujuan lain. Senyawa kimia berupa minyak esensial yang terkandung dalam umbi teki terdiri atas senyawa α -cyperone, myrtenol, caryophyllene oxide, α -selinene dan β -pinene⁴. Selain kandungan tersebut, umbi teki juga mengandung terpenoid, flavonoid, b-sitosterol dan asam askorbat. Komposisi terpenoid yang utama adalah cyperene. Diduga diantara kandungan tersebut bersifat sebagai antiestrogen atau “estrogen lemah”, sehingga umbi teki dapat digunakan sebagai peluruh haid, abortus dan membersihkan keguguran. Sebagaimana diketahui bahwa hormon progesterin, androgen dan estrogen lemah merupakan hormon antiestrogen yang dapat menyebabkan perdarahan haid, atrofi endometrium serta kelenjar endoserviks berkurang dan menjadi pekat. Pada tikus, hormon antiestrogen dapat menghentikan siklus estrus serta ukuran ovarium mengecil.⁵

Metode

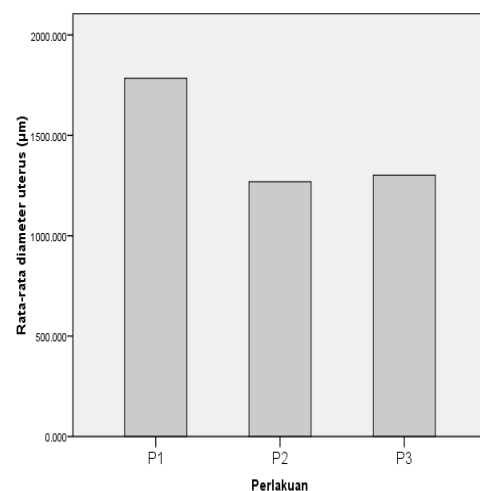
Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Zoologi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung dan BPPV regional III Bandar Lampung. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, menggunakan 18 ekor mencit betina yang berumur 3-4 bulan dengan berat badan 30-40 gram yang memiliki siklus estrus normal. Rancangan yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap. Pada saat perlakuan percobaan, mencit dikelompokkan menjadi 3 kelompok yang setiap kelompok terdiri dari 6 ekor mencit. Kelompok pertama, setiap mencit diberikan larutan aquades sebagai kontrol. Kelompok kedua diberikan ekstrak umbi teki dengan dosis 135mg/40grBB. Kelompok ketiga setiap mencit diberikan larutan obat antiestrogen tamoxifen 0,16 mg/40grBB. Parameter yang diamati adalah diameter uterus dan lumen uterus dengan analisis data

menggunakan uji *Shapiro-Wilk* yang digunakan untuk uji normalitas data. Apabila sebaran data normal, maka digunakan uji *One Way ANOVA*. Apabila pada uji *One Way ANOVA* didapatkan perbedaan nyata maka dilanjutkan dengan uji BNT dengan $\alpha = 0,05$ untuk melihat adanya perbedaan yang signifikan.

Hasil

1. Diameter Uterus Mencit

Rata-rata diameter uterus pada kelompok ekstrak umbi teki 135 mg/40 gr BB sebesar 1268,75 μm dan kelompok tamoxifen 0,16 mg/40 grBB sebesar 1302,08 μm lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Diameter uterus kelompok tamoxifen 0,16 mg/40 grBB lebih rendah daripada kelompok ekstrak umbi teki 135 mg/40 gr BB. Kelompok kontrol memiliki rata-rata diameter uterus yang tertinggi yaitu 1783,96 μm dan Grafik rata-rata diameter uterus dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Grafik pengaruh tiap tiap perlakuan terhadap rata-rata diameter uterus mencit (μm)

Dari hasil uji Anova dapat diketahui bahwa perlakuan memberikan pengaruh yang berbeda nyata. Hal ini dibuktikan dengan F hitung > F tabel yaitu $3,91 > 0,043$, berarti kedua kelompok perlakuan, baik ekstrak umbi teki dan tamoxifen, memberikan pengaruh nyata. Hasil perhitungan diameter uterus mencit dapat dilihat dari tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata diameter uterus mencit ± SD setelah diberi perlakuan

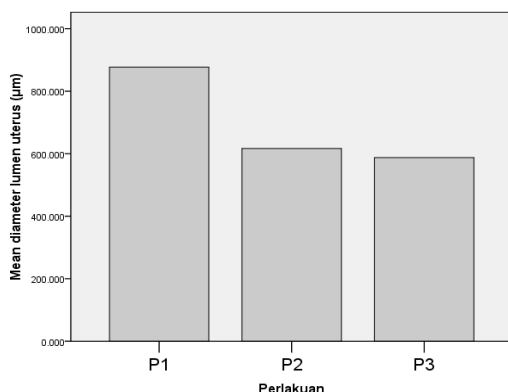
| Perlakuan | Rata-rata diameter uterus mencit (μm) ± SD |
|--------------------------------------|---|
| Kontrol (P1) | 1783,916±474,09a |
| Ekstrak umbi teki 135 mg/40grBB (P2) | 1268,75 ± 284,02b |
| Tamoxifen 0,16 mg/40 grBB (P3) | 1302,08 ±276,74 b |

Keterangan : Angka-angka yang diikuti huruf yang sama tidak berbeda nyata pada $\alpha= 5\%$ uji BNT

Dari hasil uji Anova, kemudian dilanjutkan dengan Beda Nyata Terkecil (BNT) pada $\alpha= 5\%$. Dari hasil uji tersebut didapatkan perbedaan yang nyata (signifikan) antara kelompok kontrol dengan kelompok ekstrak umbi teki, dan antara kelompok kontrol dengan kelompok tamoxifen. Sedangkan antara kelompok ekstrak umbi teki dan kelompok tamoxifen tidak didapatkan perbedaan yang signifikan.

2. Diameter Lumen Uterus Mencit

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata diameter lumen uterus kontrol paling tinggi yaitu 877,18 μm . Sedangkan rata-rata diameter lumen uterus kelompok tamoxifen 0,16 mg/40 grBB adalah yang paling rendah yaitu 587,50 μm dan Grafik rata-rata diameter lumen uterus dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Grafik pengaruh tiap tiap perlakuan terhadap rata-rata diameter lumen uterus mencit (μm)

Dari hasil uji Anova, diketahui bahwa pemberian ekstrak umbi teki dan tamoxifen memberikan pengaruh yang nyata. Hal ini dibuktikan dengan F hitung > F tabel yaitu 5,39

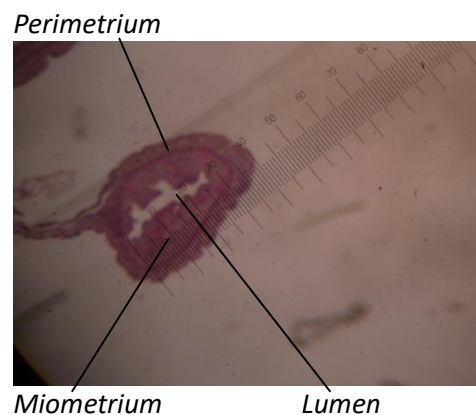
>0,018, berarti kedua kelompok perlakuan, baik umbi teki dan tamoxifen, memberikan pengaruh nyata. Hasil perhitungan diameter lumen uterus mencit dapat dilihat dari tabel 2.

Tabel 2. Rata-rata diameter lumen uterus mencit ± SD setelah diberi perlakuan

| Perlakuan | Rata-rata diameter lumen uterus mencit (μm) ± SD |
|--------------------------------------|---|
| Kontrol (P1) | 877,18 ± 237,38a |
| Ekstrak umbi teki 135 mg/40grBB (P2) | 616,66 ± 150,34b |
| Tamoxifen 0,16 mg/40 grBB (P3) | 587,50 ± 82,5b |

Keterangan : Angka-angka yang diikuti huruf yang sama tidak berbeda nyata pada $\alpha= 5\%$ uji BNT

Pada hasil uji BNT pada $\alpha= 5\%$ didapatkan perbedaan yang signifikan, yaitu antara kelompok kontrol dengan kelompok ekstrak umbi teki, dan antara kelompok kontrol dengan kelompok tamoxifen. Sedangkan antara kelompok ekstrak umbi teki dan kelompok tamoxifen tidak didapatkan perbedaan yang signifikan.



Gambar 3. Mikroskopik uterus mencit. Kelompok kontrol (P1); Perlakuan ekstrak umbi teki 135 mg/40grBB (B); Perlakuan tamoxifen 0,16 mg/40 grBB (C).

Pembahasan

1. Diameter Uterus Mencit

Hasil penelitian terhadap diameter uterus tidak menunjukkan perbedaan berarti secara statistik, namun pemberian ekstrak umbi teki 135 mg/40grBB menunjukkan diameter uterus yang lebih kecil dari pada tamoxifen 0,16 mg/40 grBB. Baik kelompok

yang diberi ekstrak umbi teki 135 mg/40grBB dan kelompok tamoxifen 0,16 mg/40 grBB, keduanya menunjukkan diameter uterus yang lebih kecil dari pada kelompok kontrol. Dari hasil uji BNT pada α 5% menunjukkan perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dan kedua kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa adanya efek antiestrogen tamoxifen dan ekstrak umbi teki terhadap penurunan diameter uterus mencit adalah hampir sama.

Pada Gambar 1, dapat diketahui bahwa rata-rata diameter uterus yang paling besar terdapat pada kelompok kontrol yaitu 1783,92 μ m sedangkan yang terkecil terdapat pada kelompok ekstrak umbi teki 135 mg/40grBB, yaitu 1268,75 μ m. Penurunan diameter uterus pada kelompok umbi teki ini sesuai dengan penelitian Busman⁶, bahwa pemberian ekstrak rimpang rumput teki 135 mg/40 grBB menyebabkan penurunan diameter uterus mencit. Kelompok tamoxifen 0,16 mg/40 grBB juga menunjukkan rata-rata diameter uterus yang lebih kecil dari pada kontrol yaitu 1302,28 μ m. Hal ini sesuai dengan penelitian Nephew⁷, yang menyatakan bahwa pemberian tamoxifen menurunkan diameter uterus tikus putih.

Pada penelitian ini semua kelompok perlakuan diberikan per oral. Oleh karena itu baik ekstrak umbi teki dan tamoxifen akan mengalami absorpsi, metabolisme dan ekskresi. Menurut Katzenellenbogen⁸, mekanisme kerja dari antiestrogen adalah berkompetisi dengan estradiol untuk menempel cytosol estrogen reseptor. Kemudian kompleks antiestrogen reseptor berpindah ke nukleus dan bertahan untuk beberapa waktu. Aktivitas kompleks selama beberapa waktu ini diasosiasikan dengan penekanan *cytoplasmic estrogen receptor resynthesis*.

Tamoxifen diindikasikan memiliki afinitas yang kuat terhadap sitosol uterus. Tamoxifen memiliki aktifitas paradoksial estrogenik dan antiestrogenik terhadap kompartemen-kompartemen uterus. Secara umum tamoxifen memiliki efek antiestrogenik terhadap perkembangan uterus. Namun menariknya, tamoxifen memiliki efek uterotropik pada kompartemen epitel, menyebabkan hipertrofi terhadap sel-sel epitel

luminal dan glandular. Namun, tamoxifen memiliki efek antiestrogenik pada kompartemen stroma dan miometrium. Tamoxifen memiliki efek residual pada kompartemen stroma, Penurunan berat uterus berkepanjangan setelah *treatment* tamoxifen pada tikus yang telah *ovary intact*⁷.

Pemberian ekstrak umbi teki pada penelitian ini menyebabkan penurunan diameter uterus. Enzim-enzim endometrial dan miometrial yang menyebabkan perubahan siklus dalam metabolisme uterus berada di bawah pengaturan hormonal. Sehingga apabila terjadi penurunan hormon pada organ akan menyebabkan terhambatnya pertumbuhan dan perkembangan organ tersebut. Diduga terjadinya penurunan dan peningkatan lebar uterus disebabkan oleh adanya perubahan pada lapisan endometrium⁶.

Senyawa flavonoid yang terdapat pada pada umbi teki diduga akan mengantagonis efek 17 β -estradiol pada uterus sehingga menurunkan area dan diameter uterus secara signifikan, namun tidak signifikan menurunkan bobot uterus secara umum. Inilah keuntungan senyawa flavonoid (glyceollin) dibandingkan tamoxifen dan fitoestrogen lain. Tamoxifen dilaporkan menaikkan bobot uterus dan memiliki efek agonis pada uterus. Hal ini menunjukkan bahwa flavonoid (glyceollin) dapat digunakan sebagai *phyto-selective estrogen receptor modulators*, yaitu mengantagonis fungsi reseptor estrogen pada jaringan yang lebih spesifik⁹.

2. Diameter Lumen Uterus Mencit

Dari hasil pengamatan, pengaruh terhadap diameter lumen uterus pada kelompok ekstrak umbi teki dan tamoxifen tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik, namun rata-rata diameter lumen uterus pada kelompok tamoxifen menunjukkan angka yang lebih kecil dari pada kelompok ekstrak umbi teki. Sedangkan terhadap kontrol, kedua kelompok baik tamoxifen dan ekstrak umbi teki menunjukkan diameter yang lebih kecil. Dari hasil uji BNT pada α 5% menunjukkan terdapatnya perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dan kedua kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa efek antiestrogen pada

kedua kelompok perlakuan adalah sama-sama menurunkan diameter lumen uterus.

Pada Gambar 2, dapat diketahui rata-rata diameter lumen uterus yang paling besar terdapat pada kelompok kontrol, yaitu 877,183 μm . Sedangkan yang terkecil adalah dari kelompok tamoxifen 0,16 mg/40 grBB, yaitu 587,5 μm . Hasil pengamatan tidak sejalan dengan hipotesis yang menyatakan bahwa kelompok yang diberikan ekstrak umbi teki dan tamoxifen akan memiliki diameter lumen yang lebih besar dari pada kelompok kontrol. Hal ini diduga diameter uterus secara utuh mengalami penurunan yang signifikan baik pada kelompok ekstrak umbi teki dan tamoxifen. Sehingga diameter lumennya pun menjadi lebih kecil dari pada diameter lumen kontrol.

Diameter lumen uterus dipengaruhi oleh lapisan penyusun dinding uterus. Uterus merupakan organ reproduksi yang memiliki reseptor estrogen sehingga perubahan yang terjadi pada lapisan penyusun dinding uterus merupakan hasil regulasi hormon, terutama hormon estradiol. Hormon estradiol 17- β menyebabkan proliferasi jaringan penyusun lapisan endometrium uterus.¹⁰

Efek antiestrogen dari kelompok ekstrak umbi teki dan kelompok tamoxifen bekerja dengan berkompetisi dengan estradiol untuk menempel pada reseptornya. Tamoxifen memiliki efek antiestrogenik terhadap kompartemen stroma dan endometrium, dan memiliki efek uterotropik terhadap kompartemen epitel luminal dan epitel glandular.

Pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak umbi teki juga mengalami penurunan tebal lapisan dinding uterus. Enzim-enzim endometrial dan miometrial yang menyebabkan perubahan siklik dalam metabolisme uterus berada di bawah pengaturan hormonal¹¹. Sehingga apabila terjadi penurunan hormon pada organ akan menyebabkan terhambatnya pertumbuhan dan perkembangan organ tersebut. Diduga terjadinya penurunan dan peningkatan lebar uterus disebabkan oleh adanya perubahan pada lapisan endometrium. Pada bagian endometrium terjadi merapatnya sel-sel pada jaringan di lapisan endometrium, miometrium

dan perimetrium. Oleh sebab itu terjadi pengaruh penurunan ukuran lebar uterus⁶.

Simpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa efek antiestrogen ekstrak umbi teki 135 mg/40grBB dan tamoxifen 0,16 mg/40grBB memberikan gambaran hampir sama terhadap struktur uterus. Ekstrak umbi teki dan tamoxifen menurunkan diameter uterus dan diameter lumen uterus.

Daftar Pustaka

1. Wang C Y, Zhang ZT, Shen P, Loggie BW, Chang YC, Deuel TF. A Variant of Estrogen Receptor hER36; Transduction of Estrogen and Antiestrogen-Dependent Membrane Initiated Mitogenic Signaling. PNAS. 2006; 103(24):9063-8.
2. Brown J, Farguhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; (4): 1-63.
3. Sa'roni, Wahjoedi B. Pengaruh infuse rimpang *Cyperus rotundus* L (teki) terhadap siklus estrus dan bobot uterus pada tikus putih. Jurnal bahan Alam Indonesia. 2002;1(2): 45-8.
4. Lawal OA, Adebola OO. Chemical Composition of the Essential Oils of *Cyperus rotundus* L. from South Africa. Molecules. 2009; 14:2909-17.
5. Meena AK, Yadav AK, Niranjana US, Brijendra S, Nagaria AK, Mansi V. Review on *Cyperus rotundus*- a potential herb. International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2010; 2(1):20-2.
6. Busman H. Perubahan bobot uterus pada mencit (*Mus musculus* L) setelah pemberian ekstrak rimpang rumput teki (*Cyperus rotundus* L). Prosiding Seminar Nasional dan Teknologi-II Universitas Lampung, 17-18 November 2008: 53-66.
7. Nephew, Kenneth P, E. Osborne, RA Lubbert, CJ Grubbs, SA Khan. Effect of Oral Administration of Tamoxifen, Toremifene, Dehydroepiandrosterone, and Vorozole on Uterine Histomorphology in the Rat. Journal of Experimental Biology and

- Medicine. Indiana University School of Medicine. 2000; 223(3):288-94.
8. Katzenellenbogen, Benita, JA Katzenellenbogen, ER Ferguson, N. Krauthammer. Anti-Estrogen Interaction with Uterine Estrogen Receptors. Journal of Biological Chemistry. University of Illinois College of Medicine. 1981; 256: 2908-15.
 9. Virgilo A. Salvo, Stephen M. Boué, Juan P. Fonseca. Antiestrogenic Glyceollins Suppress Human Breast and Ovarian Carcinoma Tumorigenesis. Clinical Cancer Repository. Tulane University of Medical School. 2006; 12:7162-4.
 10. Spencer, E.T., K. Carpenter, A. Gray, T.M. Bryan, T.H. Welsh. 2003. Estrogen and Anti Estrogen Effects On Neonatal Ovine Uterine Development. Biology of Reproduction. 2003; 69:708-17.
 11. Partodihardjo, S. Ilmu Reproduksi Hewan. Mutiara. Jakarta. 1980: 59 – 61.