

BAB II

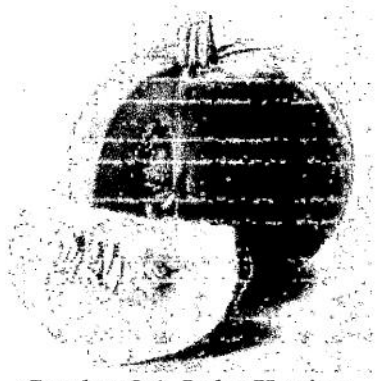
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Labu Kuning (*Cucurbita moschata*)

a. Nama Tanaman

Cucurbita moschata Duch ex Poret, memiliki beberapa nama daerah yaitu labu parang (Melayu), Waluh (Sunda), Waluh (Jawa Tengah), Nama asing: *butternut* (Inggris). Tanaman ini berasal dari Ambon (Indonesia). Terdapat lima spesies labu yang dikenal, yaitu *Cucurbita maxima* Duchenes, *Cucurbita ficifolia* Bouche, *Cucurbita mixta*, *Cucurbita moschata* Duchenes, dan *Cucurbita pipo* L. Kelima spesies tersebut di Indonesia disebut labu kuning (waluh) karena memiliki ciri-ciri yang hamper sama. Buah labu kuning ini berbentuk bulat pipih, lonjong, atau panjang dengan banyak alur (15-30 alur). Ukuran pertumbuhannya cepat sekali, mencapai 350 gram per hari (Sarmoko & Maryani, *n.d.*).



Gambar 2.1. Labu Kuning

Sumber : <http://shanty.staff.ub.ac.id/2013/11/15/sekilas-si-labu-kuning/comment-page-1/>

b. Klasifikasi Tanaman

Cucurbita moschata memiliki klasifikasi tanaman dari kingdom *Plantae*, subkingdom *Viridaeplantae*, infrakingdom *Streptophyta*, divisi *Tracheophyta*, subdivisi *Spermatophytina*, infradivisi *Angiospermae*, kelas *Magnoliopsida*, superordo *Rosanae*, ordo *Cucurbitales*, family *Cucurbitaceae*, genus *Cucurbita*, spesies *Cucurbita moschata* Duchenes (Integrated Taxonomic Information System, 2014).

c. Kandungan Kimia dan Manfaat Tanaman

Labu kuning mengandung karotenoid (betakaroten), Vitamin A dan C, mineral, lemak, serta karbohidrat.

Pada tahun 2005, ditemukan lima fenolik glikosida dari biji *Cucurbita moschata* yaitu : 2-(4-hydroxy) phenylethanol 4-O-(5-O-benzoyl)-beta-D-apiofuranosyl (1-->2)-beta-D-glucopyranoside (1), 2-(4-hydroxyphenyl) ethanol 4-O-[5-O-(4-hydroxy) benzoyl]-beta-D-apiofuranosyl (1-->2)-beta-D-glucopyranoside (2), 4-hydroxybenzyl alcohol 4-O-(5-O-benzoyl)-beta-D-apiofuranosyl (1-->2)-beta-D-glucopyranoside (3), 4-hydroxybenzyl alcohol 4-O-[5-O-(4-hydroxy) benzoyl]-beta-D-apiofuranosyl (1-->2)-beta-D-glucopyranoside (4) and 4-hydroxyphenyl 5-O-benzoyl-beta-D-apiofuranosyl (1-->2)-beta-D-glucopyranoside (5) (Koike *et al.*, 2005).

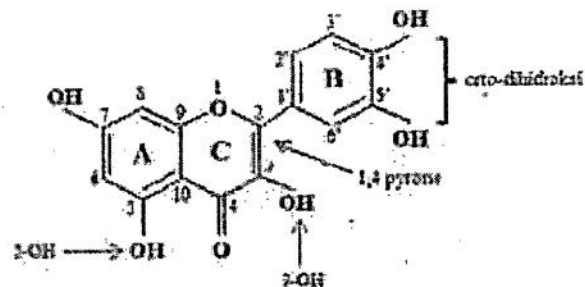
Pada tahun 2009, ditemukan senyawa glikosid fenolik baru pada biji *Cucurbita moschata* yaitu : phenylcarbiny 5-O-(4-hydroxy)benzoyl-beta-D-apiofuranosyl (1-->2)-beta-D-glucopyranoside

(Li *et al.*, 2009). Senyawa glikosida fenolik dalam biji *C. moschata* ini termasuk dalam golongan isoflavon.

d. Fitoestrogen (Isoflavon)

Phytoestrogen atau disebut dengan *phytosterols / phytochemical* adalah bahan yang terkandung dalam tanaman atau makanan yang mempunyai kemiripan dengan estrogen dalam tubuh (Sawitri, Fauzi, & Widyani, 2009).

Isoflavon atau fitoestrogen dapat berikatan dengan reseptor estrogen sebagai bagian dari aktivitas hormonal. Pada saat kadar estrogen menurun, akan terdapat banyak kelebihan reseptor estrogen yang tidak terikat. Meskipun afinitasnya rendah, isoflavon masih dapat berikatan dengan reseptor tersebut. Jika tubuh mendapatkan suplai isoflavon atau fitoestrogen yang cukup, maka akan terjadi pengaruh pengikatan isoflavon dengan reseptor estrogen sehingga akan dapat meningkatkan kadar estrogen (Halliwell, 1991 *cit.* Cahyati, Santoso, & Juswono, 2013).



Gambar 2.2 Struktur kimia Flavonoid pada Isoflavon
Sumber : (Cahyati, Santoso, & Juswono, 2013)

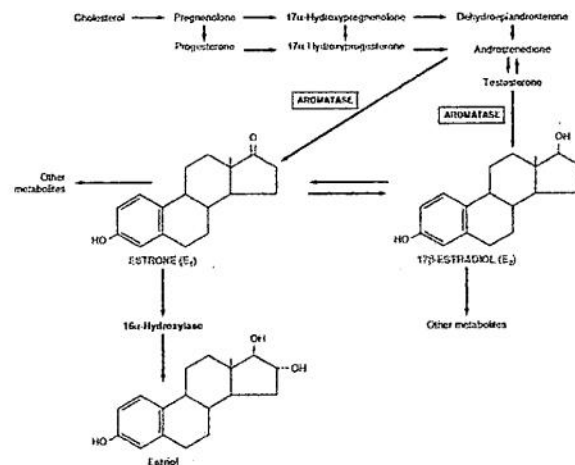
Selain berperan dalam aktivitas hormonal, isoflavon atau flavonoid juga berperan dalam memodulasi fungsi kekebalan tubuh dan mempunyai efek anti-inflamasi pada hewan model (Sakai & Kogiso, 2008). Flavonoid dapat mengurangi terjadinya hiperpermeabilitas dan edema pada endotelium mikrovaskular. Flavonoid ini juga memiliki kemampuan memblok siklooksigenase dan lipooksigenase asam arakidonat sehingga sintesis PGE₂, leukotrien, histamin, bradikinin dan tromboksan terhambat (Sabir, 2007 *cit.* Fridiana, 2012). Adanya kemampuan flavonoid dalam menghambat sintesis mediator inflamasi inilah yang berperan dalam mengurangi edema. Selain menghambat metabolisme asam arakidonat, flavonoid juga menghambat sekresi enzim lisosom yang merupakan mediator inflamasi. Penghambatan mediator inflamasi ini dapat menghambat proliferasi dari proses radang (Fridiana, 2012).

Pada penelitian ini menggunakan estradiol sebagai kontrol positif dengan dosis 252 µg/kgBB dikonversi dari dosis pada manusia menggunakan rumus konversi perhitungan dosis antar jenis hewan oleh Laurence & Bacharach (1964) dalam Trisnarizki (2007) (perhitungan lihat lampiran 1). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sharma, Te la., (2013), dosis optimal pemberian ekstrak biji labu kuning (*Cucurbita maxima*) pada kelompok perlakuan sebanyak 200 mg/kgBB. Maka dari itu pada penelitian ini menggunakan 3 rentang dosis, yaitu 100 (setengah dosis optimal), 200 (satu dosis optimal) dan 400 (dua kali

dosis optimal) masing-masing dalam mg/kgBB. Peneliti tidak menggunakan dosis yang terlalu tinggi karena dipertimbangkan juga konversinya terhadap manusia. Jika dosis terlalu tinggi, akan melampaui dosis optimal jika diberikan pada manusia. Beberapa tanaman dengan kenaikan dosis yang tinggi belum tentu disertai efek yang tinggi, karena selain senyawa aktif yang dikandung oleh tanaman tersebut, terdapat pula senyawa lain yang bisa mengganggu keefektifan dari senyawa aktif yang ada.

e. Estrogen

Estrogen adalah sekelompok hormon yang disintesis dalam berbagai jaringan. 17β -Estradiol (E_2) adalah estrogen utama yang berasal dari ovarium. Estron (E_1) disintesis dari berbagai jaringan, sedangkan estriol (E_3) relatif lebih banyak diproduksi saat kehamilan karena berasal dari plasenta (Murray *et al.*, 2003).



Gambar 2.3 Biosintesis Estrogen
Sumber : (Ganong, 2001 *cit.* Murray *et al.*, 2003)

Estrogen (estradiol) memiliki beberapa efek antara lain : pada ovarium meningkatkan pematangan folikel dan telur, pada uterus merangsang proliferasi mukosa uterus dan memperkuat kontraksi otot uterus, pada vagina menyebabkan penebalan mukosa dan meningkatkan pengelupasan sel epitel pengandung glikogen, pada serviks mengubah konsistensi mukus yang mempermudah migrasi sperma. Estrogen juga mempengaruhi peningkatan aktivitas osteoblast pada tulang, membuat kulit lembut, serta susunan saraf pusat dalam pengendalian tingkah laku seksual, sosial, dan reaksi psikis (Despopoulos & Silbernagl, 2003).

2. Endometrium dan Menstruasi

a. Definisi

Dinding uterus terdiri dari tiga lapisan utama, yaitu lapisan paling dalam yang disebut endometrium, miometrium merupakan lapisan tengah dan perimetrium yang merupakan lapisan terluar (Burkitt et al., 1993 *cit.* Sitaswi, 2009).

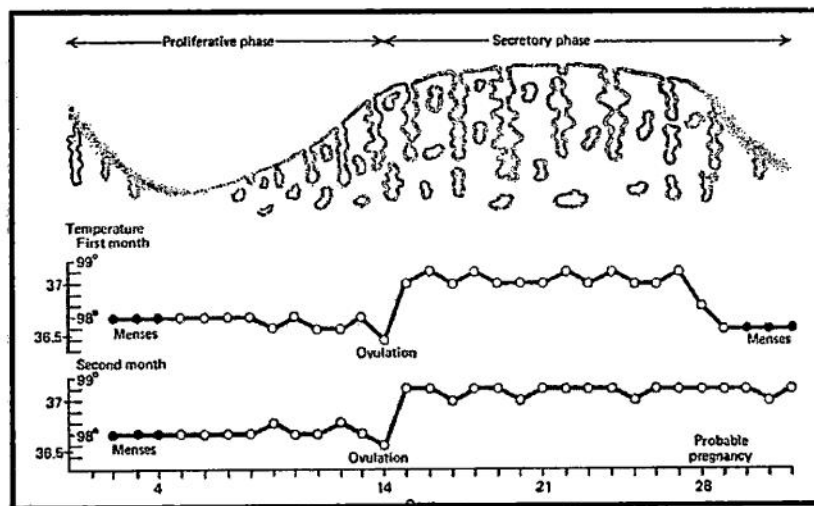
Lapisan endometrium uterus merupakan lapisan yang terdiri dari tiga daerah fungsional, yaitu stratum basalis, stratum spongiosum dan stratum kompakum. Stratum spongiosum dan kompakum disebut juga stratum fungsional. Stratum fungsional dilapisi oleh epitel berbentuk kubus selapis (tunggal). Stratum fungsional dapat mengalami degenerasi sebagian atau seluruhnya secara periodik selama siklus estrus sedangkan stratum basalis relatif tetap dan bertindak sebagai

pembentuk stratum fungsional yang mengalami degenerasi (Johnson and Everitt, 1988; Burkitt et al., 1993 *cit.* Sitasiwi, 2009).

Menstruasi, atau periode normal perdarahan uterin, adalah fungsi fisiologik yang hanya ada di primata perempuan. Dasarnya, proses katabolik dan dibawah pengaruh hormon pituitari dan ovarium. Onset nya, *menarche*, biasanya terjadi pada saat usia 8 – 13 tahun. Akhirnya, *menopause*, normalnya terjadi pada usia 49 – 50 tahun. Tetapi, medikal (contoh: *gonadotropin releasing hormone agonists*) atau intervensi operasi dapat menyebabkan *artificial menopause* pada usia lebih awal (Pernoll, 2001).

b. Siklus Endometrium

Menurut Pernoll (2001), selama hidup reproduktif, endometrium melalui perubahan siklus secara kontinyu. Setiap siklus umumnya melewati 4 fase yang berespon pada aktivitas hormone ovarium dan dapat diidentifikasi dari biopsi endometrium atau *multihormone assay*



Gambar 2.4. Siklus Menstruasi (Perubahan Histologi, Suhu Badan Basal)

Sumber : (Pernoll, 2001: 47)

1) Fase Proliferatif

Fase proliferasi (estrogenik) memiliki durasi yang sangat bervariasi, tetapi biasanya konsisten pada setiap individu. Biasanya sekitar 14 hari dalam siklus 28 hari.

a) Fase Proliferasi Awal

Terjadi sekitar hari ke 4 atau 5 dari siklus, sebelum menstruasi berakhir, paling lama 2 – 3 hari. Akhir dari fase ini sekitar hari ke 7 pada siklus klasik. Permukaan epitel diperbaiki, tetapi tipis atau defektif. Ketebalannya tergantung dari jaringan yang hilang saat pendarahan menstruasi. Kelenjar lurus, nukleus sel epitel pseudostratifikasi, dan mitosis sering. Sel stroma menunjukkan nuklei yang relatif besar dan sedikit sitoplasma. Banyak terdapat fagosit.

b) Fase Proliferasi Tengah

Terjadi sekitar hari ke 10 dari siklus. Berbeda dengan fase sebelumnya hanya pada derajatnya. Permukaan endometrium lebih regular, kelenjar lebih berliku, sel kelenjar pseudostratifikasi. Ketebalan endometriunya meningkat.

c) Fase Proliferasi Akhir

Terjadi sekitar hari ke 14 dari rata-rata siklus. Permukaan epitel undulasi, sel stroma hampir terbentuk, dan sejumlah cairan ekstraseluler menghilang. Ketebalan hampir sama dengan sebelumnya, tapi konsentrasi seluler lebih besar. Kelenjar

bertambah berliku, dan terdapat sedikit sekresi. Tidak terdapat glikogen pada cairan.

2) Fase Ovulasi

Terjadi sekitar hari ke 14 dari 28 hari siklus. Karena tidak terdapat perubahan yang cukup besar pada endometrium dalam 24 – 36 jam setelah ovulasi, pada hari ke 14 dan 15 endometrium tidak dapat dibedakan satu sama lain. Perubahan yang nyata terlihat pada sel kelenjar pada hari ke 16 dan kemudian mengindikasikan aktivitas corpus luteum dan diduga ovulasi.

3) Fase Sekresi

Secara teknis fase sekresi (progestasional) dimulai dengan ovulasi. Pada hari ke 16, Liku dari kelenjar meningkat, terdapat banyak gambaran mitotic, dan vakuola glikogen-laden basal terlihat. Pada hari ke 17, vakuolisasi terjadi. Hampir 2/3 bagian basal dari kelenjar terdapat cairan glikogen-laden. Terlihat edema kecil, dan mitosis jarang. Pada hari ke 18, sekresi cairan kelenjar terjadi. (hal ini bersamaan dengan saat ovum bebas pada cavitas uterin dan harus memperoleh makanan dari sekresi uterin. Pada hari ke 22, kelenjar semakin berliku, tetapi sedikit aktivitas sekresi, dan banyak sekresi mukoid terlihat di lumennya. Edema stroma pada puncaknya. Hal ini mungkin memfasilitasi implantasi dari ovum. Poin tertinggi dari aktivitas sekresi dan edema stroma bertepatan pada periode maksimal fungsi corpus luteum.

Dari hari ke 24 - 27, edema menurun, dan sel stroma bermetamorfosis menjadi elemen sugestif dari sel - sel desidua. Perubahan pertama terlihat pada sel-sel disekitar arteriola spiral, dengan gambaran mitotic dalam stroma perivaskular. Kelenjar menjadi semakin berliku, dengan dinding yang serasi. Sekresi dari sel kelenjar berkurang. Terdapat infiltrasi polimorfonuklear neutrophil dan monosit. Akhirnya, nekrosis dan pengelupasan terjadi.

4) Fase Menstruasi

Selama fase menstruasi, edema endometrial dan perubahan degeneratif yang terjadi saat akhir fase sekresi menyebabkan nekrosis jaringan. Secara irregular terdistribusi melalui seluruh lapisan endometrial kecuali bagian basal. Nekrosis tersebut menyebabkan pembuluh darah rupture, menghasilkan pendarahan kecil yang berceceran. Pembesaran dan penyatuan menuju persebaran hematoma, yang pada gilirannya, menyebabkan pemisahan endometrial dan semakin jauh ruptur pembuluh darah kecil. Penumpahan fragmen jaringan biasanya dimulai dengan cara setengah-setengah sekitar 12 jam setelah pendarahan dimulai saat siklus ovulasi. Seluruh kejadian dari cavitas endometrial yang terpisah disebut *membranous dysmenorrhea*. Kondisi yang menyakitkan dihasilkan dari pemisahan yang tiba - tiba dari

keseluruhan lapisan sekresi endometrial, diperkirakan karena rentetan peristiwa tersebut terjadi secara cepat tidak normal dan seluruhnya.

Sekitar 2/3 endometrium diperkirakan hilang dengan setiap menstruasi ovulasi. Dalam waktu yang mengalir berhenti begitu cepat, jaringan yang menyusut dan terpisah terjadi dalam bagian yang lebih besar pada permukaan kavitas uterin.

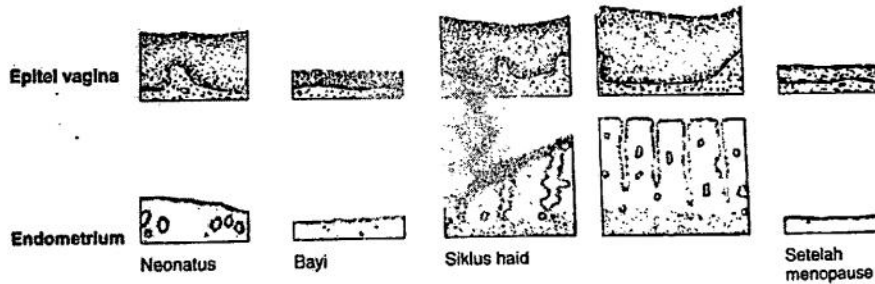
Setelah periode menstruasi dari 4 – 7 hari, pendarahan sedikit demi sedikit berkurang. Daerah pengeluaran darah berkurang dengan konstriksi dan thrombosis dari sisa gulungan arteriol yang tidak rusak, maka daerah tersebut akhirnya berhenti.

Interval antara ovulasi dan menstruasi normal adalah sekitar 14 hari. Dengan perbedaan, periode preovulasi, interval dari hari pertama menstruasi hingga hari ovulasi, dapat bervariasi dari 7 – 8 hari lebih dari 1 bulan. Variasi dari periode preovulasi ini menunjukkan perbedaan interval antara periode menstruasi.

c. Histologi Endometrium

Pada endometrium terdapat dua zona yaitu fungsionalis dan basalis. Zona fungsionalis merupakan setengah sampai dua pertiga bagian atas yang akan terkelupas pada saat menstruasi, sedangkan basalis adalah bagian yang lebih dalam yang tetap dan melakukan regenerasi fungsional selama separuh siklus pertama berikutnya (Bloom & Fawcett, 2012).

Pada akhir fase proliferasi, tebal endometrium mencapai 2-3 mm. Ketebalan endometrium mencapai maksimum pada saat fase sekresi atau luteal, yaitu 5 mm. Pada saat menopause, ketebalan endometrium menjadi tipis seperti saat bayi (Junqueira & Carneiro, 2003).

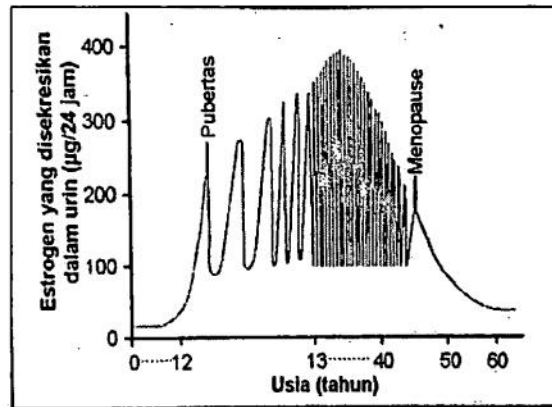


Gambar 2.5 Struktur Epitel Vagina dan Endometrium
Sumber : (Junqueira & Carneiro, 2003).

3. Menopause

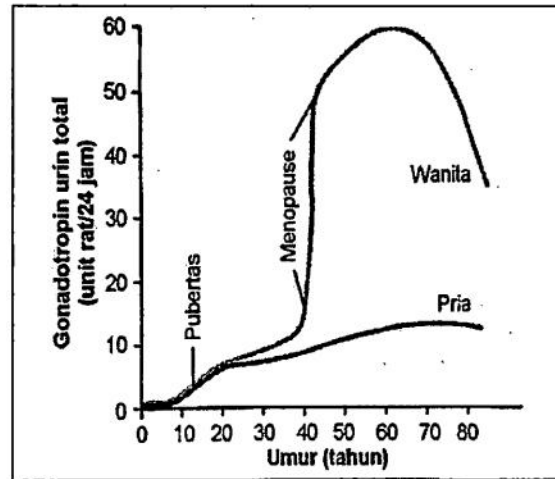
Menopause didefinisikan sebagai suatu keadaan di mana berhentinya menstruasi (amenorhea) pada wanita yang terjadi secara permanen. Dikatakan menopause, jika periode amenorhea terjadi selama 1 tahun atau lebih. (Sawitri, Fauzi, & Widyani, 2009).

Pada usia 40 sampai 50 tahun, siklus seksual biasanya menjadi tidak teratur, dan ovulasi sering tidak terjadi. Sesudah beberapa bulan atau tahun, siklus terhenti sama sekali, seperti diperlihatkan pada Gambar 2.4. Periode ketika siklus terhenti dan hormone - hormon kelamin wanita menghilang dengan cepat atau tidak ada disebut *menopause*. (Guyton, 2006).



Gambar 2.6 Sekresi estrogen selama kehidupan seksual wanita
 Sumber : (Guyton, 2006: 1075)

Penyebab menopause adalah matinya (*burning out*) ovarium. Sepanjang kehidupan seksual wanita, sekitar 400 folikel primordial tumbuh menjadi folikel matang dan berovulasi, dan beratus – ratus dari ribuan ovum berdegenerasi. Pada usia sekitar 45 tahun, hanya tinggal beberapa folikel primordial yang akan dirangsang oleh FSH dan LH, dan terlihat pada Gambar 4, produksi estrogen dari ovarium sewaktu jumlah folikel primordial mencapai nol. Ketika produksi estrogen turun di bawah nilai kritis, estrogen tidak lagi dapat menghambat produksi gonadotropin FSH dan LH. Sebaliknya, seperti diperlihatkan pada Gambar 5, gonadotropin FSH dan LH (terutama FSH) diproduksi sesudah menopause dalam jumlah besar dan kontinu, tetapi ketika folikel primordial yang tersisa menjadi atreik, produksi estrogen oleh ovarium turun secara nyata menjadi nol.



Gambar 2.7. Kecepatan total sekresi hormon gonadotropin di seluruh kehidupan seksual wanita dan pria, khususnya menunjukkan peningkatan hormon-hormon gonadotropin yang tiba – tiba pada saat menopause pada seorang wanita.

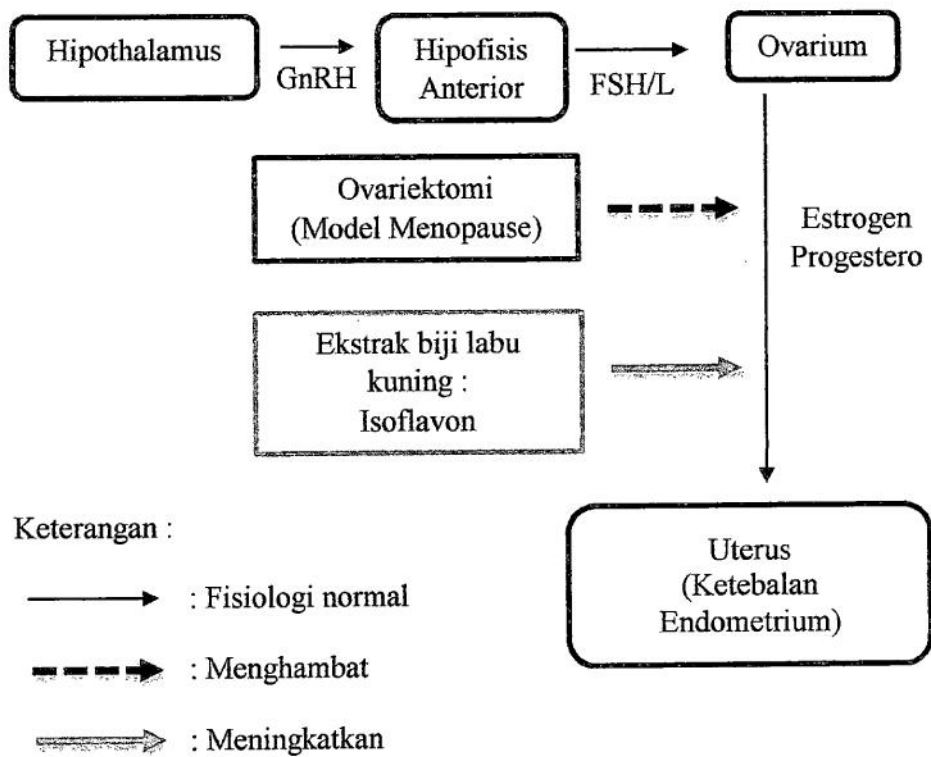
Sumber : (Guyton, 2006: 1075)

Pada saat menopause, hilangnya estrogen sering menyebabkan terjadinya perubahan fisiologis pada fungsi tubuh: (1) rasa panas (*hot flushes*) dengan kemerahan kulit yang ekstrem, (2) sensasi psikis dispnea, (3) gelisah, (4) letih, (5) ansietas, (6) keadaan psikotik yang bermacam – macam, dan (7) penurunan kekuatan dan kalsifikasi tulang di seluruh tubuh. Kira- kira 15% wanita, gejala - gejala ini cukup berat sehingga diperlukan perawatan. Pemberian estrogen harian dalam jumlah kecil biasanya dapat meredakan gejala, dan bila secara perlahan - lahan dosisnya diturunkan, wanita pascamenopause tersebut cenderung terhindar dari gejala yang berat. (Guyton, 2006).

Tikus putih merupakan salah satu hewan percobaan yang biasa digunakan dalam berbagai penelitian. Hewan ini telah banyak diketahui baik sifat, karakteristik, struktur anatominya dan zat gizi yang

diperlukannya hampir sama dengan manusia (Smith & Mangkoewidjojo, 1998 *cit.* Wiyatna, Warsono, & Parakkasi, 2009). Tikus putih ini memiliki rentang hidup dalam penangkaran mencapai 2–3,5 tahun. Masa pubertas pada tikus betina terjadi pada usia 34-38 hari atau setara dengan \pm 5 minggu. Pada usia ini tikus telah berada dalam masa reproduksi dengan siklus estrus 4-6 hari. Menopause terjadi pada usia 450-540 hari atau setara dengan \pm 64 – 77 minggu (Sengupta, 2011).

B. Kerangka Konsep



Bagan 2.1. Kerangka Konsep

C. Hipotesis

Ekstrak biji labu kuning dapat menyebabkan penebalan endometrium pada tikus yang telah diovariectomi.