

EKSTRAK ETANOL UMBI UBI JALAR UNGU (*Ipomoea batatas L*) MENINGKATKAN KETEBALAN MIOMETRIUM & JUMLAH KELENJAR ENDOMETRIUM

Desak Putu Citra Udiyani¹, I Made Jawi², Wayan Sugiritama³, I Gusti Kamasan Nyoman Arijana⁴

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa

²Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, ^{3,4}Histologi Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana

e-mail: citra.udyani@yahoo.com

ABSTRAK

Menopause merupakan proses fisiologis Wanita, namun dengan terapi Hormone Replacement Therapy (HRT) menimbulkan efek endometriosis dan tromboemboli vena. Umbi ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L*) merupakan tumbuhan dengan antosianin. Antosianin mampu meningkatkan ketebalan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium. Tujuan penelitian: penelitian ini membuktikan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L*) mampu meningkatkan ketebalan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus. Metoda penelitian: penelaian dilakukan dengan rancangan penelitian True Experimental-Post Test Only Control Group Design dengan 28 ekor tikus betina Wistar dibagi 4 kelompok (@7 ekor tikus): kelompok kontrol (P0), ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dosis 10 mg/kgBB (P1), 30 mg/kgBB (P2), dan 100 mg/kgBB (P3) diberikan selama 30 hari melalui sonde, hari ke 30 dilakukan pengangkatan uterus dan melihat ketebalan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus diamati secara histologi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa: Rerata ketebalan miometrium uterus antar kelompok perlakuan berbeda secara statistik (signifikansi $p=0,000$). Ketebalan miometrium paling tinggi pada kelompok P3. Rerata jumlah kelenjar endometrium antar kelompok perlakuan berbeda secara statistik (signifikan dengan $p=0,000$) dengan jumlah kelenjar endometrium yang paling tinggi pada kelompok P3. Kesimpulan: hasil penelitian ini menyimpulkan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dapat meningkatkan ketebalan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus tikus putih yang diovariectomi.

Kata kunci: Ekstrak, ubi jalar ungu, antosianin, uterus

ABSTRACT

Menopause is women's physiological process, can treat by Hormone Replacement Therapy (HRT). Some adverse effects by HRT: endometriosis, venous thromboembolism. Purple sweet potato tubers (*Ipomoea batatas L*) are plants with anthocyanin. Anthocyanin therapy increases the myometrium thickness and number of uterine endometrial gland. This research to prove the ethanol extract of purple sweet potato tuber (*Ipomoea batatas L*) able to increase the myometrium thickness and the number of uterine endometrium gland. This study used the Post Test Only Control Group Design with samples of 28 Wistar female rats were divided into 4 groups (@7 rats). The groups were control group (P0); 10 mg/kgBW of ethanol extract of purple sweet potato tubers group (P1); 30 mg/kgBW (P2); and 100 mg/kgBW (P3) administered orally for 30 days through sonde. On day 30th the uterus is removed and uterus histologic preparation are made. The thickness of the myometrium and the number of endometrial glands were observed histologically by HE staining. The results showed that: the average thickness of the uterine myometrium between groups was statistically different ($p=0.000$). The highest thickness was P3. The average number of endometrial glands between groups was statistically significant ($p=0.000$) with the highest amount was P3. By the findings of this study, we concluded that ethanol extract of purple sweet potato tubers could increase the myometrium thickness and the amount of the uterine endometrial gland on ovariectomized white rats.

Keywords: Extract, Purple sweet potato, anthocyanin, uterus

1. PENDAHULUAN

Menopause merupakan suatu proses fisiologis yang dialami oleh setiap wanita dan merupakan periode akhir dari siklus hormonal serta mencerminkan fungsi folikel ovarium yang menghilang¹. Proses menopause ini akan menimbulkan berbagai gejala klinis seperti gejala penyakit kardiovaskular, osteoporosis, kanker maupun penurunan fungsi kognisi. *Hormon Replacement Therapy* (HRT) merupakan salah satu terapi yang diberikan pada wanita dengan gejala-gejala menopause akibat penurunan estrogen. *Hormon Replacement Therapy* (HRT) digunakan secara luas untuk mengatasi munculnya gejala-gejala yang terjadi pada menopause, akan tetapi terdapat beberapa laporan kasus tentang komplikasi penggunaan HRT seperti peningkatan risiko kanker payudara, endotrium dan ovarium².

Menopause terjadi akibat penurunan hormon-hormon seks wanita sampai akhirnya terhenti sama sekali dan ditandai dengan berhentinya siklus menstruasi. Periode fisiologis ini terjadi oleh karena terhentinya fungsi ovarium. Siklus seks akan menjadi tidak teratur, pada awal periode akan terjadi ovulasi yang lebih sering dan beberapa bulan sampai tahun setelahnya siklus akan terhenti sama sekali. Pada usia 45 tahun, setiap wanita hanya memiliki sedikit dan bahkan sampai tidak ada folikel primordial sama sekali sehingga menyebabkan produksi estrogen dari ovarium akan menurun³.

Ahli kesehatan menyarankan untuk menemukan terapi alternatif seperti obat non hormonal, herbal, mineral, antioksidan dan vitamin⁴. Fitoestrogen merupakan senyawa estrogenik non-steroidal yang berasal dari tumbuhan. Fitoestrogen memiliki kemiripan struktur kimia dengan estrogen alami, sehingga dapat digunakan sebagai terapi substitusi estrogen pada menopause. Struktur yang sama tersebut memungkinkan fitoestrogen dapat berikatan dan mengaktifasi reseptor estrogen pada sel target dan mempengaruhi organ yang memiliki reseptor estrogen⁵.

Flavonoid merupakan salah satu fitoestrogen, mampu untuk mengaktifasi reseptor estrogen kemudian mempengaruhi pensinyalan reseptor estrogen. Flavonoid yang banyak diketahui yaitu isoflavon dan antosianin⁶. Struktur antosianin dan jalur biosintesisnya sangat mirip dengan estrogen alami dan telah terbukti memiliki aktivitas estrogenik dan dapat ditemukan pada ubi jalar ungu⁷.

Antosianin dapat meningkatkan aktivitas reseptor estrogen dengan mempengaruhi pensinyalan reseptor estrogen. Antosianin mampu berikatan pada daerah *Ligand Binding Domain* (LBD) dari reseptor estrogen sehingga akan mengaktifasi reseptor. Antosianin sebagai ligan yang mampu berikatan dengan reseptor estrogen melalui *Hormone Response Element* (HRE). Ligan bersirkulasi pada pembuluh darah dan berdifusi ke dalam sel, akan berinteraksi dengan reseptor pada sitoplasma ataupun inti. Ligan dikenalkan dengan HRE pada promoter dari DNA target kemudian akan berikatan dengan DNA sel target dan akan terjadi ekspresi gen⁸.

Uterus terdiri dari tiga lapisan berdasarkan histologi. Lapisan tersebut yaitu perimetrium, miometrium dan endometrium⁹. Perimetrium merupakan bagian terluar dari lapisan uterus, terdiri dari Tunika Adventitia dan Tunika Serosa serta dilapisi oleh mesotelium dan tersusun oleh epitel skuamous sederhana¹⁰. Miometrium terdiri dari berkas-berkas serat otot polos yang dipisahkan oleh serat elastik dan kolagen serta mengandung banyak pembuluh darah. Lapisan ini merupakan lapisan paling tebal dari uterus⁹. Endometrium terdiri atas 2 lapisan yaitu epitel (epitel kolumnar selapis bersilia) dan lamina propia atau stroma yang mengandung kelenjar tubular simpleks serta jaringan yang mengandung banyak pembuluh darah⁹.

Fakta bahwa antosianin merupakan salah satu golongan flavonoid serta memiliki struktur kimia dan jalur biosintesis yang mirip dengan flavonoid golongan isoflavon yang telah terbukti memiliki aktivitas estrogenik dan mampu menempel pada reseptor estrogen, maka ekstrak etanol ubi jalar ungu yang kaya antosianin memiliki aktivitas estrogenik. Pada penelitian ini akan membuktikan bahwa aktivitas estrogenik ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L*) mampu meningkatkan ketebalan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus pada tikus betina yang diovariectomi. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L*) dapat memperbaiki struktur histologi uterus tikus betina yang diovariectomi melalui peningkatan ketebalan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus.

2. METODA PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental (*Experimental Research*) dengan rancangan penelitian *Post Test Only Control Group Design* pada hewan. Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus Wistar betina dengan berat 200-250 gram, tikus betina yang sehat dan berumur 140-168 hari sebanyak 28 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok (masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor tikus) yaitu P0 (kelompok control yang diberikan normal saline), P1 (kelompok perlakuan dengan ekstrak etanol ubi jalar ungu dengan dosis 10 mg/kgBB), P2 (kelompok perlakuan dengan ekstrak etanol ubi jalar ungu dengan dosis 30 mg/kgBB), dan P3 (kelompok perlakuan dengan ekstrak etanol ubi jalar ungu dengan dosis 100 mg/kgBB).

Tikus betina dilakukan ovariectomi bilateral dengan metode *Ingle DJ* dan *Grith JQ* yang dimodifikasi, sehingga tikus akan terjadi penurunan estrogen oleh karena ovarium tempat produksi uterus oleh folikel ovarium telah diangkat¹¹. Ekstraksi ubi jalar ungu dilakukan dengan prosedur maserasi menggunakan etanol 96% sebagai pelarut dan diberikan kepada tikus pada kelompok perlakuan. Tikus diberikan ekstrak sekali setiap hari selama 30 hari melalui sonde. Pada hari ke-30, tikus dikorbankan dan uterus tikus diangkat untuk dibuat preparat histologi dengan pewarnaan HE dan diamati dibawah mikroskop. Penelitian ini tidak dilakukan *blind* pada peneliti maupun memberikan ekstrak pada orang yang hewan coba.

Ketebalan lapisan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus diamati menggunakan mikroskop Olympus CX31 dengan pembesaran objektif 400x dalam 5 lapang pandang yang dilakukan oleh 2 orang pengamat yaitu peneliti yang didampingi oleh dokter dokter spesialis patologi anatomi. Ketebalan miometrium uterus diamati dengan mengukur diameter daerah antara perimetrium dan endometrium dengan bantuan mikrometer okuler. Ketebalan miometrium diukur menggunakan skala mikrometer okuler dan hasil yang didapatkan dikalikan 10, hasil tersebut merupakan nilai kalibrasi sehingga diperoleh nilai ketebalan lapisan. Kelenjar endometrium uterus dihitung dengan alat *counter*, dengan cara menghitung jumlah seluruh kelenjar pada masing-masing lapang pandang. Preparat diamati pada seluruh lapang pandang, kemudian dirata-ratakan dan dilakukan analisis hasil secara statistik.

Data hasil pengamatan histologi dilakukan analisis statistik secara deskriptif dan analitik dengan SPSS. Analisis normalitas data dilakukan dengan uji *Shapiro-Wilk*, analisis homogenitas data dilakukan dengan uji varians (*Levene's test of varians*), apabila data yang diperoleh berdistribusi normal dan homogen digunakan uji *One Way Anova*, serta apabila data tidak berdistribusi normal dilakukan uji alternatif yaitu non parametrik *Kruskal-Wallis*.

3. HASIL

Hasil analisis statistik disajikan pada tabel 1 dan tabel 2 yaitu sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil analisis deskriptif ketebalan miometrium uterus

Klpk	n	Rerata (μm)	SB	Maks	Min
P0	7	93,49	29,0	117	50,8
P1	7	130,89	26,83	179	100,4
P2	7	156,26	50,13	224	66,2
P3	7	174,77	24,00	212,6	150,2

Tabel 2. Hasil analisis deskriptif jumlah kelenjar endometrium uterus

Klpk	n	Rerata	SB	Maks	Min
P0	7	18,06	8,83	26	5,00
P1	7	21,5	3,56	26	16,2
P2	7	43,06	14,0	62,2	23,4
P3	7	108,51	65,2	171,4	14,4

Analisis efek perlakuan rerata ketebalan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus antar kelompok dilakukan dengan uji *Kruskal-Wallis* oleh karena syarat untuk uji *One Way Anova* tidak terpenuhi. Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa perbedaan rerata ketebalan miometrium

dan jumlah kelenjar endometrium uterus antar kelompok memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik dengan nilai $p = 0,002$ pada hasil ketebalan miometrium dan $p = 0,002$ pada hasil jumlah kelenjar endometrium. Uji *Kruskal-Wallis* didapatkan hasil analisis rerata ketebalan miometrium uterus paling tebal pada kelompok P3 dan paling tipis pada kelompok P0. Uji *Kruskal-Wallis* rerata jumlah kelenjar endometrium uterus didapatkan hasil rerata jumlah kelenjar endometrium uterus paling banyak pada kelompok P3 dan paling sedikit pada kelompok P0.

4. PEMBAHASAN

Hasil menunjukkan kelompok perlakuan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dengan dosis 100 mg/kgBB (kelompok P3) memiliki rerata ketebalan miometrium uterus yang paling besar. Hasil uji efek perlakuan tersebut membuktikan bahwa ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu mampu meningkatkan proliferasi uterus yaitu ketebalan miometrium uterus pada tikus yang diovariectomi dan bermakna secara statistik.

Penelitian ini, menunjukkan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu meningkatkan ketebalan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus, dimana umbi ubi jalar pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa flavonoid merupakan salah satu fitoestrogen yaitu estrogen dari luar tubuh yang berasal dari tumbuhan. Senyawa pada umbi ubi jalar ungu diperkirakan mampu mempengaruhi organ reproduksi wanita salah satunya uterus¹⁰. Fitoestrogen flavonoid memiliki struktur yang sama dengan estrogen alami sehingga mampu mempengaruhi organ target mirip dengan estrogen alami¹².

Efek awal ovariectomi yaitu gangguan kesehatan mental, gangguan emosional, gangguan memori dan kegagalan kognitif yang disebabkan oleh penurunan estrogen. Pada penelitian sebelumnya dengan suplementasi antosianin dari anggur yang diberikan mampu meningkatkan memori tikus dan efek ini diperkirakan karena aktifitas dari antosianin¹³. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa antosianin mampu memperbaiki gejala-gejala yang diakibatkan oleh penurunan estrogen, sehingga dapat dilakukan penelitian lebih lanjut tentang senyawa kimia antosianin dalam kaitan dengan terapi substitusi pada keadaan estrogen tubuh yang rendah.

Hasil uji statistik efek perlakuan pada penelitian ini menunjukkan bahwa rerata ketebalan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus terdapat pada kelompok dengan ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dengan dosis 100 mg/kgBB yang merupakan dosis paling tinggi pada penelitian ini. Hal tersebut sesuai dengan penelitian dengan menggunakan ekstrak *blackcurrant* yang mengandung flavonoid antosianin menunjukkan bahwa antosianin memiliki potensi untuk mempengaruhi uterus pada pemberian dosis tinggi¹⁴.

5. SIMPULAN

Hasil penelitian yang menguji pemberian ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu (*Ipomoea batata L*) pada struktur histologis uterus khususnya pada ketebalan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus tikus betina Wistar yang diovariectomi dapat disimpulkan bahwa: pemberian ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu (*Ipomoea batata L*) meningkatkan ketebalan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus tikus betina Wistar yang diovariectomi.

Penelitian selanjutnya perlu dilakukan penelitian menggunakan bahan aktif dari umbi ubi jalar ungu untuk melihat senyawa kimia mana yang paling berperan dalam memberikan efek pada uterus tikus yang diovariectomi terutama pada miometrium dan endometrium uterus, serta perlu dilakukan penelitian tentang dosis toksik dan efek samping ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L*).

SARAN: Berdasarkan penelitian tentang ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L*) pada tikus Wistar betina yang diovariectomi, dapat diberikan saran bahwa perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang ekstrak aktif dari umbi ubi jalar ungu untuk melihat senyawa kimia mana yang paling berperan dalam memberikan efek pada uterus tikus yang diovariectomi terutama pada miometrium dan endometrium uterus. Selain itu, perlu dilakukan penelitian pula tentang dosis toksik dan efek samping konsumsi ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L*).

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini perkenankanlah penulis mengucapkan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa yang telah memberikan dana studi magister dan penelitian salah satu penulis, Prof. Dr. dr. AA. Raka Sudewi, Sp.S(K) selaku Rektor Universitas Udayana, Dr. dr. I Ketut Suyasa, Sp.OT (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Dr. dr. I Wayan Weta, MS., Sp.GK selaku Koordinator Program Studi Ilmu Biomedik, Prof Dr. dr. I Made Jawi, M.Kes selaku Pembimbing I salah satu penulis, Dr. dr. Ni Made Linawati, M.Si selaku Pembimbing II salah satu penulis, tim pengujian salah satu penulis (Dr. dr Bagus Komang Satriyasa, M.Repro, Dr. dr. I Made Muliarta, M.Kes. dan dr. IGA. Artini, M.Sc), seluruh staf Program Studi Magister Biomedik, staf Farmakologi dan Histologi Fakultas Kedokteran Udayana, orang tua, suami dan anak-anak, serta seluruh keluarga dan sahabat yang selalu memberikan motivasi, dukungan moral dan material yang sangat berguna bagi penulis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jan LS. 2010. Role of hormone therapy in the management of menopause. *National Center for Biotechnology Information* , 115 (4): 839-55

2. Malgorzata B. 2014. Menopausal Hormone Therapy And Venous Thromboembolism. *National Center For Biotechnology Information*.13(5): 267–272.
3. Guyton AC and Hall JE. 2014. Medical Physiology. Singapore: Saunders Elsevier. p. 1069-1083
4. Breitkopf DM, Lauren DD, Sharon TP. 2015. Teaming Up for Women's Health. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 11(6), 797–800
5. Pilsakova L, Rieicansky, F. Jagla. 2010. The Physiological Actions of Isoflavone Phytoestrogens. *Physiological Research*. 59: 651-664
6. Atun S. 2009. Potensi Senyawa Isoflavon Dan Derivatnya Dari Kedelai (*Glycine Max.L*) Serta Manfaatnya Untuk Kesehatan. *Lambung Pustaka Universitas Negeri Yogyakarta*. 02(24): 33-39
7. Covalada AMS, Hans VDB, Jacques VP, Anders SJAG, Ivonne R, Albertinka JM. 2008. Influence of Cellular ER α /ER β Ratio on the ER α -Agonist. *National Center for Biotechnology Information*,105(2): 303–311.
8. Kyuri K. 2011. A MicroRNA and TP63 Circuit Regulated by Estrogen Receptor-alpha and ERK2 That Controls Breast Cancer Proliferation and Invasiveness Properties. *National Center for Biotechnology Information*, 4 (2):78-91
9. Junquiera. 2013. *The Female Reproduction System*. Singapore: Mc Graw Hill Education. p. 449-467
10. Poluzzi E, Carlo Pi, Emanuel R, Angela R, Maurizio R, Fabrizio DP. 2014. Phytoestrogens in Post menopause: The State of the Art from a Chemical, Pharmacological and Regulatory Perspective. *National Center for Biotechnology Information*, 21(4): 417–436.
11. Raden A. 2011. Effect of Pegagan (*Centella asiatica*) Extract in Ovariectomized Wistar-strain *Rattus Norvegicus* on Epithelial Proliferation of Vaginal Wall. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Hewan*, 4(1): 71-76
12. Schmitt E and Stopper H. 2001. Estrogenic Activity of Naturally Occurring Anthocyanidins. *Nutrition and cancer*, 4: 145–149
13. Shukitt HB, Carey AN, Jenkins D, Rabin BM, Joseph JA. 2007. Beneficial effects of fruit extracts on neuronal function and behavior in a rodent model of accelerated aging. *Neurobiol Aging*. 28(8):1187-94
14. Naoki N, Horie K, Tomisawa T, Chiba M, Nakano M, Fujita T, Maeda H, Kitajima M, Takamagi S, Uchiyama D, Watanabe J, Nakamura T, Kato Y. 2015. Phytoestrogenic activity of blackcurrant (*Ribes nigrum*) anthocyanins is mediated through estrogen receptor alpha. *National Center For Biotechnology Information*, 59(12):2419-2431