

## PENGARUH EKSTRAK KULIT BUAH NAGA MERAH (*HYLOCEREUS POLYRHIZUS*) TERHADAP KETEBALAN EPITEL VAGINA PADA TIKUS MODEL MENOPAUSE

Diah Ayu Suwitari<sup>1</sup>, I Wayan Sugiritama<sup>2</sup>, IGA Dewi Ratnayanti<sup>2</sup>, IA Ika Wahyunari<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

<sup>2</sup> Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

e-mail: sugiritamafk@unud.ac.id

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Menopause merupakan kondisi dimana wanita mengalami penurunan hormon estrogen dan kondisi ini mengakibatkan terjadinya penipisan epitel vagina. Proses penipisan epitel vagina dimediasi oleh dua jalur yakni penurunan estrogen dan stres oksidatif pada wanita menopause. Senyawa antosianin yang ditemukan dalam kulit buah *Hylocereus Polyrhizus* dilaporkan memiliki aktivitas sebagai fitoestrogen dan antioksidan sehingga berpotensi untuk memperbaiki atrofi vagina.

**Tujuan:** Mengetahui apakah tikus model menopause yang diberikan ekstrak etanol kulit buah *Hylocereus Polyrhizus* memiliki tebal epitel yang lebih tinggi dibandingkan kontrol.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi in vivo dengan desain *experimental post test only with control group*. Penelitian ini menggunakan tikus model menopause yang diberikan ekstrak etanol kulit buah *Hylocereus Polyrhizus* guna menilai pengaruhnya terhadap ketebalan epitel vagina. Sebanyak 30 ekor tikus dibagi menjadi tiga kelompok, yakni kelompok kontrol (P0), kelompok yang diberikan intervensi 60mg/200grBB (P1), dan kelompok yang diberikan intervensi 90mg/200grBB (P2). Subjek diberikan intervensi selama 30 hari kemudian diterminasi dan diambil organ vaginanya. Pengukuran tebal epitel vagina dilakukan dengan menggunakan aplikasi ImageJ dalam satuan mikrometer ( $\mu\text{m}$ ). Seluruh data dianalisis secara statistik menggunakan SPSS ver. 20.

**Hasil:** Didapatkan rerata ketebalan epitel pada P0, P1, dan P2 masing-masing sebesar  $54,51 \pm 16,92 \mu\text{m}$ ;  $66,91 \pm 17,12 \mu\text{m}$ ;  $85,32 \pm 19,49 \mu\text{m}$ . Berdasarkan uji One Way ANOVA, terdapat perbedaan antar kelompok yang bermakna secara statistik ( $p = 0,005$ ). Berdasarkan uji Post Hoc LSD, rerata tebal epitel vagina pada P2 lebih tinggi dibandingkan P0 ( $p = 0,001$ ) dan P1 ( $p = 0,001$ ). Namun tidak didapatkan perbedaan rerata tebal epitel vagina yang bermakna antara kelompok P0 dengan P1 ( $p = 0,154$ ).

**Simpulan:** Rerata ketebalan epitel vagina pada tikus model menopause pada kelompok dengan pemberian ekstrak etanol dari kulit buah naga merah (*Hylocereous Polyrhizus*) lebih tinggi dibandingkan kontrol. Didapatkan ketebalan epitel vagina tertinggi pada P2.

**Kata kunci :** fitoestrogen., antioksidan., *Hylocereus Polyrhizus*., epitel vagina., menopause

### ABSTRACT

**Background:** Menopause is a condition where estrogen levels decline in women. Menopause can cause thinning of the vaginal epithelium. This is mediated by two pathways which are decreasing estrogen function and oxidative stress. Anthocyanin compounds found in *Hylocereus Polyrhizus* rind are reported to have activity as phytoestrogens and antioxidants so that they have the potential to improve vaginal atrophy.

**Objective:** This study aims to determine whether menopausal rats given ethanol extract of *Hylocereus Polyrhizus* fruit peel had higher epithelial thickness than controls.

**Methods:** This research is an in vivo study with experimental post test only design with control group. This study used menopausal rats as subjects who were given ethanol extract of *Hylocereus Polyrhizus* peel to assess its effect on vaginal epithelial thickness. 30 wistar rats were divided into three groups, namely the control group (P0), intervention group of 60mg/200grBB (P1), and intervention group of 90mg/200grBB (P2). Subjects were given intervention for 30 days then terminated and their vaginal organs was retrieved. The vaginal epithelial thickness ( $\mu\text{m}$ ) was measured by using ImageJ. All data obtained were analyzed statistically with SPSS ver. 20.

**Results:** The mean thickness of the epithelium at P0, P1, and P2 was  $54.51 \pm 16.92 \mu\text{m}$ ;  $66.91 \pm 17.12 \mu\text{m}$ ;  $85.32 \pm 19.49 \mu\text{m}$  respectively. One Way ANOVA test found that there were statistically significant differences among groups ( $p = 0.005$ ). There were significant differences in the mean thickness of the vaginal epithelium between P0 and P2; and P1 and P2 ( $p = 0.001$ ). However, there was no significant difference between P0 and P1 ( $p = 0.154$ ).

**Conclusion:** The mean thickness of the vaginal epithelium in menopausal model rats by administration of ethanol extract from the peel of red dragon fruit (*Hylocereous Polyrhizus*) was higher than the control. The highest vaginal epithelial thickness was found at P2.

**Keywords :** phytoestrogens., antioxidants., *Hylocereus Polyrhizus*., vaginal epithelium., menopause

## PENDAHULUAN

Menopause merupakan fase berakhirnya kemampuan bereproduksi seorang wanita yang ditandai dengan berhentinya siklus haid atau menstruasi. Seorang wanita akan dikatakan menopause ketika ia sudah tidak menstruasi selama 12 bulan atau lebih serta tidak disertai oleh penyebab biologis maupun fisiologis yang disengaja. Terjadi penurunan aktivitas atau fungsi dari ovarium sehingga terjadi defisiensi hormon estrogen hingga berhentinya produksi hormon estrogen.<sup>1</sup> Adapun fungsi primer estrogen yakni berperan dalam menimbulkan proliferasi sel dan membantu pertumbuhan jaringan organ-organ seks yang dimediasi dengan ikatannya bersama reseptor estrogen (ER). Terdapat dua tipe reseptor yakni reseptor estrogen alpha ( $ER\alpha$ ) dan reseptor estrogen beta ( $ER\beta$ ).<sup>2</sup> Fungsi lain dari estrogen adalah sebagai antioksidan endogen. Estrogen memiliki aktivitas sebagai free radical scavengers.<sup>3</sup> Aktivitas ini dikaitkan dengan keberadaan phenolic A-ring dalam struktur molekul hormon estrogen sehingga estrogen diklasifikasikan sebagai antioksidan fenolik.<sup>4</sup>

Pada keadaan normal, terdapat tiga lapisan dari sel penyusun epitel vagina yakni lapisan sel basal, lapisan sel intermediate, dan lapisan sel superfisial. Lapisan sel-sel ini akan mengalami diferensiasi mulai dari sel basal hingga sel superfisial.<sup>5</sup> Sel basal memiliki ciri khas bentuk sel yang silindris dengan nukleus yang besar. Kemudian, sel intermediate memiliki ciri khas bentuk oval dengan kesan sitoplasma yang lebih jernih karena menyimpan glikogen yang banyak. Terakhir, sel superfisial memiliki ciri khas yakni bentuk sel yang pipih dengan nukleus yang sudah mati.<sup>6</sup> Struktur histologi pada epitel vagina wanita menopause dapat berubah karena penurunan estrogen. Estrogen semestinya berperan dalam menjaga struktur jaringan melalui ikatannya dengan ER dan perannya sebagai antioksidan endogen. Keadaan ini menyebabkan penipisan epitel vagina pada wanita menopause.<sup>7</sup> Terapi terbaik untuk mencegah penipisan epitel vagina pada wanita menopause ialah mengembalikan kadar hormon estrogen dalam tubuh atau terapi sulih hormon (TSH).<sup>8</sup> Namun, TSH masih kontroversial untuk digunakan karena dikatakan mampu meningkatkan potensi kanker payudara, endometrium, dan ovarium bagi wanita yang melakukan terapi hormone.<sup>9</sup> Dengan demikian, alternatif lain yang lebih aman dalam penanganan atrofi epitel vagina pada wanita menopause harus ditemukan. Alternatif yang dapat digunakan adalah penggunaan bahan yang bersifat fitoestrogen dan antioksidan seperti antosianin yang terkandung dalam kulit buah naga merah atau *Hylocereus polyrhizus* sehingga dikatakan berpotensi dalam menangani atrofi vagina pada kondisi menopause.<sup>10</sup>

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan pola *Randomized post-test only control group design* pada hewan coba yang sudah diberi persetujuan oleh komisi etik penelitian FK Unud. Subjek dari penelitian ini akan menggunakan tikus betina sehat *strain* Wistar dewasa dengan berat sekitar 180-220 gram yang tingkat kesehatannya sudah ditentukan oleh dokter hewan serta sebelumnya sudah melalui prosedur ovariectomi bilateral. Subjek juga sudah dipastikan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek tersebut dibagi menjadi 3 kelompok dengan jumlah sampel di masing-masing kelompok dihitung menggunakan rumus Federer. Dari perhitungan tersebut diperoleh jumlah sampel per kelompok adalah 9 dan sebagai bentuk antisipasi apabila terdapat tikus yang mati sewaktu berlangsungnya penelitian, maka akan ditambahkan 1 tikus dalam setiap kelompok sehingga terdapat 10 ekor dalam setiap kelompok. Dengan demikian, akumulasi jumlah tikus yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah 30 ekor yang kemudian diacak penempatan kelompoknya. Kelompok yang dimaksud adalah P0 sebagai kelompok kontrol negatif yakni kelompok tikus ovariectomi yang diberi pakan standar dan normal saline 1 ml/ hari, P1 merupakan kelompok tikus ovariectomi yang diberi pakan standar dan ekstrak etanol kulit buah naga merah dengan dosis 60mg/200grBB/hari selama 30 hari, dan P2 merupakan kelompok tikus ovariectomi yang diberi pakan standar dan ekstrak etanol kulit buah naga merah dengan dosis 90mg/200grBB/hari selama 30 hari.

Buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) yang digunakan diperoleh dari supermarket di Denpasar dengan kriteria yakni buah tersebut memiliki kulit yang sudah matang dan berwarna merah. Kemudian dibuat ekstrak dengan cara memisahkan kulit dengan dagingnya, lalu mencuci kulit tersebut dengan air bersih dan mengalir. Kulit kemudian dirajang, dikeringkan, kemudian dikeringkan dengan oven serta diblender untuk menjadi simplisia kasar. Hasil tersebut kemudian diayak untuk menjadi simplisia halus. Simplisia kemudian dimaserasi dengan larutan etanol 96%, dengan rasio 1:7 selama 3 hari serta diaduk sebanyak 2 kali sehari. Maserat kemudian disaring dan diuap dengan *rotary evaporator* sehingga ekstrak kental kulit buah naga merah akhirnya dapat diperoleh.

Prosedur ovariectomi pada tikus wistar betina akan dilaksanakan menggunakan metode Ingle DJ dan Grith JQ yang sudah dimodifikasi. Pertama, tikus diberi anestesi via intramuskular menggunakan ketamine dengan dosis 40 mg/kgBB. Kemudian, bulu-bulu pada bagian abdomen tikus dicukur dan dilakukann insisi transabdominal sepanjang 1,5 - 2 cm dilakukan kira-kira di atas uterus. Pengangkatan akan dimulai

dari bagian kiri dimana oviduk kiri bagian distal dan ovarium kiri akan diikat dan kemudian dilakukan pengangkatan. Prosedur ini juga akan dilakukan pada bagian yang kanan. Observasi untuk memastikan tikus tidak mengalami perdarahan sebelum menutup luka insisi. Setelah absensi pendarahan dipastikan maka luka insisi akan di jahit lapis demi lapis dan operasi selesai. Tikus pasca operasi akan diberikan injeksi gentamisin dengan dosis 60-80 mg/kgBB/hari selama tiga hari. Setelah itu, tikus akan diberi istirahat selama 7 hari dengan pemberian pakan standar serta akuades pasca prosedur ovariectomi dan dilanjutkan dengan pemberian ekstrak kulit buah naga merah selama 30 hari. Organ vagina dari tikus diambil pada hari ke-31 dan subjek diterminasi serta dikubur dengan layak.

Sampel vagia yang digunakan adalah sampel yang yang melalui pewarnaan hematoksilin-eosin (HE). Tiap preparat kemudian dilihat di bawah mikroskop cahaya dan difoto dengan perangkat lunak *OptiLab* dengan pembesaran 400x pada tiga lapang pandang guna melihat ketebalan epitel vagina. Pengukuran ketebalan epitel pada tiap sampel jaringan epitel vagina dilakukan dengan program ImageJ. Teknik dalam menemukan ketebalan epitel tersebut dilakukan dengan menggunakan identifikasi jaringan epitel secara manual yakni dengan menarik garis yang membentang dari permukaan luar sel superfisial epitel hingga batas terdalam sel basal epitel vagina menggunakan titik-titik pembatas sehingga panjangnya dapat diukur lebih lanjut dalam satuan mikrometer ( $\mu\text{m}$ ). Setelah pengukuran, didapatkan satu subjek yang memiliki ketebalan epitel vagina dengan nilai ekstrim dari setiap kelompok. Sehingga subjek tersebut dieliminasi agar tidak mempengaruhi distribusi dan signifikansi data sehingga didapatkan jumlah sampel pada masing-masing kelompok adalah 9 ekor. Jumlah ini masih memenuhi kriteria untuk dilakukan uji statistik berdasarkan rumus Federer.

Hasil tersebut dianalisis menggunakan perangkat lunak *Microsoft Excel* dan *IBM SPSS Statistics 22.0*. Analisis yang dilakukan meliputi uji deskriptif untuk menilai rerata dari setiap kelompok, uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, serta uji homogenitas dengan *Levene's Statistics*. Data dari uji tersebut ditemukan terdistribusi dengan normal dan bersifat homoge sehingga dilanjutkan dengan uji komparabilitas menggunakan *One Way ANOVA*, dan terakhir uji *Post Hoc LSD* guna melihat perbandingan antara dua kelompok.

#### HASIL

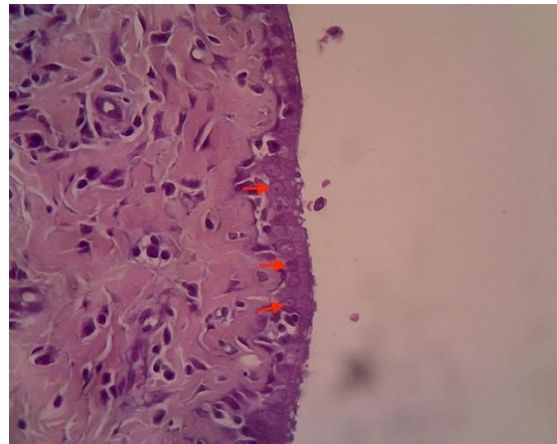
Berdasarkan pemeriksaan histologis, ditemukan sel-sel yang menjadi penyusun dari lapisan epitel vagina berupa tipe sel berlapis pipih. Adapun beberapa lapisan yakni lapisan sel basal, sel *intermediate*, dan sel superfisial.

Pada kelompok P0 atau kelompok kontrol (**Gambar 1**), didapatkan lapisan sel basal yang tampak lebih banyak dibandingkan sel *intermediate* dan sel superfisial. Sel basal memiliki ciri khas ukuran nukleus yang besar (panah merah). Lapisan sel *intermediate* dan sel superfisial yang hampir tidak nampak pada kelompok kontrol.

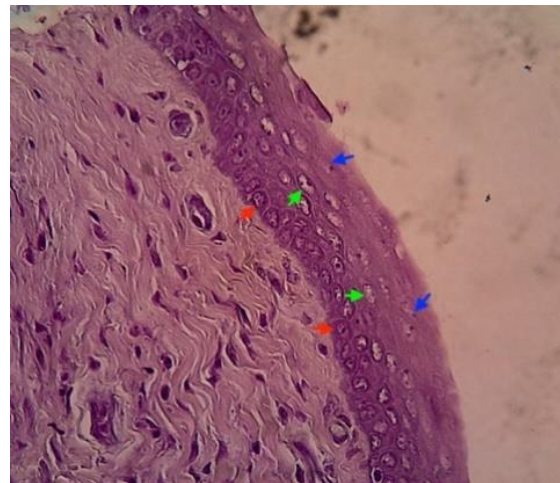
**Gambar 2** menunjukkan gambaran histologi epitel vagina pada kelompok perlakuan dosis 60mg/200grBB (P1), terlihat lapisan sel basal dengan nukleus yang besar (panah merah). Terlihat juga lapisan sel *intermediate* dengan ciri

khas sitoplasma jernih. Lapisan ini terkesan lebih banyak jumlahnya dibandingkan kelompok kontrol (panah hijau). Kemudian terlihat lapisan sel superfisial yang terkesan menebal dibandingkan kelompok kontrol (panah biru). Pada kelompok P2

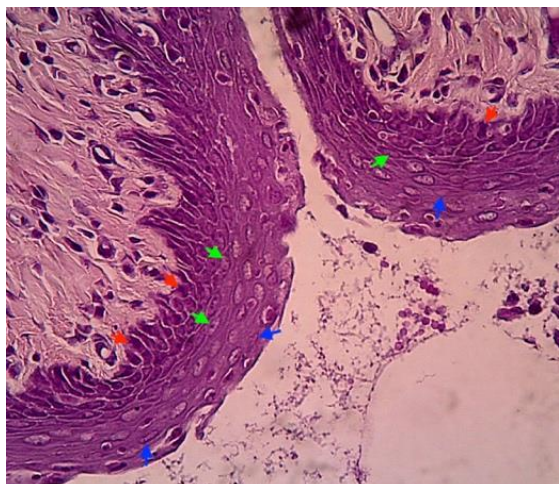
**Gambar 3** menunjukkan gambaran histologi epitel vagina pada kelompok perlakuan dosis 90mg/200grBB (P2), nampak lapisan sel basal dengan nukleus lebih besar (panah merah). Terlihat juga lapisan sel *intermediate* yang terkesan lebih banyak dibandingkan kelompok sebelumnya (panah hijau). Lapisan sel superfisial juga nampak lebih banyak dibandingkan kelompok sebelumnya (panah biru).



**Gambar 1.** Gambaran Histologi Jaringan Epitel Vagina dengan Perbesaran 400x pada Kelompok Kontrol, terdapat kesan lapisan sel basal yang lebih dominan daripada lapisan sel lainnya (panah merah)



**Gambar 2.** Gambaran Histologi Jaringan Epitel Vagina dengan Perbesaran 400x pada Kelompok Perlakuan Dosis 60mg/200grBB, terdapat lapisan sel basal (panah merah), adanya lapisan sel *intermediate* (panah hijau), serta lapisan sel superfisial (panah biru)



**Gambar 3.** Gambaran Histologi Jaringan Epitel Vagina dengan Perbesaran 400x pada Kelompok Perlakuan 90mg/200grBB, terdapat lapisan sel basal (panah merah), adanya lapisan sel intermediate (panah hijau), serta lapisan sel superfisial (panah biru)

Berdasarkan hasil uji deskriptif (**Tabel 1**) yang dilakukan, Dari hasil pengukuran, didapatkan rerata ketebalan jaringan epitel vagina pada subjek kelompok P0 adalah  $54,51 \pm 16,92 \mu\text{m}$ , kelompok subjek P1 adalah  $66,91 \pm 17,12 \mu\text{m}$ , dan kelompok subjek P2 adalah  $85,32 \pm 19,49 \mu\text{m}$ .

**Tabel 1.** Rerata tebal epitel vagina tiap kelompok

Kelompok	Mean	N	Std. Deviasi
P0	54,51	9	16,92
P1	66,91	9	17,12
P2	85,32	9	19,49

Data tebal epitel vagina kemudian diuji normalitasnya menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan ditemukan bahwa semua kelompok data berdistribusi dengan normal (semua kelompok memiliki nilai  $p > 0,05$ ). Selanjutnya uji homogenitas dengan *Levene's Statistics* dilakukan dan ditemukan bahwa data bersifat homogen ( $p = 0,743$ ). Kemudian, data melalui uji komparabilitas antar kelompok menggunakan uji statistik parametrik *One Way ANOVA* dan ditemukan bahwa terdapat perbedaan antar kelompok yang bermakna secara statistik ( $p = 0,005$ ).

Uji lanjut *Post Hoc* LSD dilakukan dalam penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui apakah dua perlakuan memiliki perbedaan bermakna secara statistik. Hasil yang ditemukan pada uji ini adalah terdapat perbedaan rerata tebal epitel vagina yang bermakna antara kelompok P0 dengan P2 ( $p = 0,001$ ) serta antara kelompok P1 dengan P2 ( $p = 0,001$ ). Namun tidak didapatkan perbedaan rerata tebal epitel vagina yang bermakna antara kelompok P0 dengan P1 ( $p = 0,154$ ) (**Tabel 2**).

**Tabel 2.** Hasil uji menggunakan *Post Hoc* LSD terhadap tiga kelompok subjek

Kelompok Uji	IK 95%		Nilai <i>p</i>
	Minimum	Maksimum	
P0 vs P1	5,00	29,79	0,154
P0 vs P2	13,41	48,21	0,001
P1 vs P2	1,01	35,81	0,001

## 1. PEMBAHASAN

Sesuai dengan hasil penelitian yang telah dilakukan, terdapat perbedaan ketebalan epitel vagina antara kelompok pemberian intervensi ekstrak kulit buah naga merah dibandingkan kelompok tanpa pemberian intervensi. Adapun hasil rerata ketebalan jaringan epitel vagina pada subjek kelompok P0 (kontrol) adalah  $54,51 \pm 16,92 \mu\text{m}$ , kelompok subjek P1 (60mg/200grBB) adalah  $66,91 \pm 17,12 \mu\text{m}$ , dan kelompok subjek P2 (90mg/200grBB) adalah  $85,32 \pm 19,49 \mu\text{m}$ .

Uji *One Way ANOVA* dilakukan karena data berdistribusi normal dan homogen. Hasil dari Uji *One Way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan rerata tebal epitel vagina yang bermakna antar kelompok ( $p = 0,005$ ). Dengan kata lain, pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah memengaruhi ketebalan epitel vagina pada tikus model menopause.

Ekstrak etanol kulit buah naga merah mampu memberi efek terhadap ketebalan epitel vagina pada tikus model menopause disebabkan oleh adanya aktivitas fitoestrogen dan antioksidan pada ekstrak etanol kulit buah naga merah. Aktivitas tersebut dimediasi oleh adanya kandungan senyawa antosianin yang tergolong sebagai flavonoid pada ekstrak tersebut. Adapun perbedaan rerata antara kelompok subjek dalam penelitian ini sejalan dengan temuan sebuah penelitian yang menggunakan ekstrak etanol ubi jalar ungu yang juga mengandung antosianin. Penelitian tersebut menemukan adanya perbedaan antara ketebalan epitel yakni ditemukan hasil rata-rata tebal jaringan epitel vagina pada kelompok kontrol adalah  $15,94 \pm 1,406 \mu\text{m}$ , kemudian kelompok I1 adalah  $20,99 \pm 3,525 \mu\text{m}$ , lalu kelompok I2 adalah  $32,52 \pm 16,235 \mu\text{m}$ , dan terakhir kelompok I3 adalah  $54,24 \pm 7,782 \mu\text{m}$ . Hasil tersebut juga melalui uji Anova dan didapatkan nilai  $p = 0,004$  dengan kesimpulan bahwa ditemukan perbedaan rata-rata ketebalan epitel antara kelompok kontrol, I1, I2, dan I3.<sup>7</sup>

Penelitian lain yang menggunakan antosianin untuk menilai ketebalan epitel vagina pada tikus putih juga menemukan hal serupa dimana didapatkan rerata tebal epitel pada kelompok kontrol adalah  $24,28 \pm 0,78 \mu\text{m}$ , pada kelompok P1 adalah  $27,69 \pm 0,87 \mu\text{m}$ , pada kelompok P2 adalah  $27,75 \pm 1,10 \mu\text{m}$ ,

dan pada kelompok P3 adalah  $35,75 \pm 2,63 \mu\text{m}$  sehingga dapat disimpulkan bahwa kelompok yang mendapat intervensi antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr (P3) memiliki hasil rerata tebal epitel vagina yang paling tinggi dan kelompok kontrol memiliki hasil rerata tebal epitel vagina yang paling rendah.<sup>10</sup>

Terdapat pula penelitian yang menggunakan ekstrak pegagan dan daun beluntas yang mengandung flavonoid guna mengevaluasi tebal epitel vagina pada tikus model menopause. Penelitian tersebut menggunakan 6 kelompok sampel yang terdiri dari 1 kelompok kontrol dan 5 kelompok intervensi. Dosis yang digunakan pada penelitian tersebut adalah 25mg/kgBB, 50mg/kgBB, 75mg/kgBB, 125mg/kgBB, dan 200mg/kgBB. Dari penelitian tersebut, didapatkan bahwa rerata tebal epitel tertinggi ditemui pada kelompok intervensi yang mendapatkan dosis 200mg/kgBB ( $0.63 \pm 0.06 \mu\text{m}$ ) dan rerata tebal epitel terendah didapatkan pada kelompok kontrol ( $0.35 \pm 0.01 \mu\text{m}$ ).<sup>11</sup>

Studi serupa yang memberikan intervensi ekstrak etanol daun wungu yang mengandung flavonoid juga menemukan adanya peningkatan ketebalan epitel vagina pada tikus model menopause dibandingkan kelompok kontrol. Studi ini menggunakan 5 kelompok yang terdiri dari 1 kelompok kontrol normal, 1 kelompok kontrol yang melewati prosedur ovariektomi, 1 kelompok ovariektomi yang menerima intervensi hormonal, dan 3 kelompok ovariektomi yang menerima intervensi ekstrak etanol daun wungu dengan masing-masing dosis 10mg/kg, 20mg/kg, 30mg/kg. Dari studi ini ditemukan bahwa dosis optimal dari ekstrak etanol daun wungu adalah 10mg/kg.<sup>12</sup>

Berdasarkan temuan-temuan tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa kandungan antosianin yang termasuk dalam famili flavonoid mampu meningkatkan ketebalan epitel vagina dibandingkan kelompok kontrol. Penipisan sel epitel vagina berawal dari ketika wanita memasuki fase menopause. Wanita menopause akan mengalami suatu keadaan dimana kadar estrogen di dalam tubuhnya akan menurun sehingga dapat menimbulkan masalah pada organ reproduksi wanita. Vagina merupakan organ reproduksi wanita yang sensitif terhadap penurunan kadar estrogen dalam tubuh dikarenakan memiliki banyak reseptor estrogen ( $\text{ER}\alpha$  dan  $\text{ER}\beta$ ). Ketika estrogen menurun maka interaksi antara estrogen dan reseptor estrogen menurun sehingga sintesis materi sel juga akan berkurang dan menyebabkan penipisan sel epitel vagina.<sup>10</sup>

Antosianin yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit buah naga merah mampu berperan sebagai fitoestrogen dan meminimalisir penipisan epitel vagina pada tikus model menopause. Mekanisme antosianin sebagai fitoestrogen melibatkan peningkatan ekspresi gen  $\text{ER}\alpha$  yang memiliki peran dalam proliferasi, stratifikasi, dan karnifikasi sel epitel vagina sehingga berujung terhadap peningkatan tebal epitel vagina.<sup>13</sup> Selain itu, efek fitoestrogen dari antosianin juga memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap  $\text{ER}\beta$  dimana ikatan tersebut mampu meningkatkan maturasi epitel yang tersusun dari sel epitel berlapis pipih, vasodilatasi, serta

peningkatan lapisan glikogen permukaan sehingga menimbulkan suatu lubrikasi yang adekuat sehingga secara keseluruhan meningkatkan ketebalan dari jaringan epitel.<sup>7</sup>

Selain sebagai fitoestrogen, antosianin juga berperan sebagai antioksidan. Radikal bebas telah diketahui berkaitan dengan apoptosis jalur intrinsik termasuk apoptosis sel epitel vagina. Oleh karena itu, pemberian antosianin sebagai antioksidan dapat melindungi sel dari apoptosis akibat dari radikal bebas melalui mekanisme yang melibatkan peningkatan ekspresi B-cell lymphoma-2 (BCL-2) yakni sebuah protein anti apoptosis. Selain itu, antosianin juga mampu mereduksi protein pro apoptosis serupa Bad dan Bax. Terlebih lagi, antosianin juga dapat menurunkan eksresi caspase 3 yakni protease terkait dengan aktivitas kematian sel.<sup>10</sup>

Setelah dilakukan uji One Way ANOVA, maka dilanjutkan dengan uji Post Hoc LSD. Adapun hasil dari uji tersebut adalah rerata ketebalan epitel vagina kelompok P2 lebih tinggi dibandingkan kontrol dengan perbedaan rerata sebesar  $30,81 \mu\text{m}$  (IK95% 13,41 – 48,21  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,001$ ). Selain itu, perbedaan rerata antara kelompok P2 juga lebih tinggi dibandingkan P1 dengan perbedaan rerata sebesar  $18,41 \mu\text{m}$  (IK95% 1,01 – 35,81  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,001$ ). Di sisi lain, rerata tebal epitel vagina kelompok P1 juga meningkat dibandingkan kelompok P0, namun peningkatan tersebut tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).

Pada penelitian ini tidak dilakukan uji fitokimia kandungan antosianin terhadap ekstrak etanol kulit buah naga merah. Namun, studi lain melaporkan bahwa dosis antosianin 80 mg/KgBB/hari memiliki efek paling optimal untuk meningkatkan ketebalan epitel.<sup>10</sup> Studi tersebut juga melaporkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok intervensi dengan kontrol. Selain itu, penelitian serupa juga mendapatkan bahwa pemberian ekstrak ubi jalar ungu 4ml/hari dengan kandungan antosianin 119mg/ml merupakan dosis yang paling efektif dalam meningkatkan ketebalan epitel vagina pada tikus model menopause. Penelitian tersebut melaporkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok pemberian intervensi dengan dosis 4ml/hari ( $p = 0,01$ ).<sup>7</sup>

## 2. SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Adapun kesimpulan pada penelitian ini bahwa rerata ketebalan epitel vagina pada tikus model menopause oleh pemberian ekstrak etanol dari kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) lebih tinggi dibandingkan kontrol. Ditemukan pemberian ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dengan dosis 90mg/200grBB memiliki efek paling optimal dalam meningkatkan ketebalan epitel vagina pada tikus model menopause.

### Saran

Saran yang dapat diberikan dari penelitian ini antara lain:

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan dosis ekstrak etanol kulit buah naga merah serupa tetapi dengan jangka waktu penelitian yang lebih lama.
2. Perlu dilakukan pengujian terhadap aktivitas antioksidan ekstrak etanol kulit buah naga merah dalam memberikan efek perbaikan jangka panjang dan efek samping yang mungkin dapat ditimbulkan.
3. Perlu dilakukan pengujian terhadap aktivitas antioksidan ekstrak etanol kulit buah naga merah dengan subjek manusia.
7. Yuwono J, Sugiritama IW, Mayun GN, Sumadi WJ. Efek pemberian ekstrak ethanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L) terhadap ketebalan dan diferensiasi sel epitel vagina tikus betina yang mengalami ovariectomi. *E-Jurnal Medika Udayana*. 2018;7(5):203-10.
8. Sugiritama IW, Adiputra IN. Potensi antosianin dalam manajemen menopause. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2019 Mar 31;8(1):158-66.
9. Perkins MS. Investigating the mechanism of action of hormones used in hormone replacement therapy via estrogen receptor subtypes and the influence of the progesterone receptor (Doctoral dissertation, Stellenbosch: Stellenbosch University).
10. Ferdina CS, Ratnawati R, Andarini S. Pengaruh Antosianin terhadap Ketebalan Epitel, Indeks Apoptosis dan Ekspresi p53 Sel Epitel Vagina pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Ovariectomi. *Jurnal Ners dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery)*. 2019 Aug 5;6(2):126-33.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Hall JE. *Pocket Companion to Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2015 Apr 23.
2. Sherwood L. *Human physiology: from cells to systems*. Cengage learning; 2015.
3. Borrás C, Gambini J, López-Grueso R, Pallardó FV, Viña J. Direct antioxidant and protective effect of estradiol on isolated mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2010 Jan 1;1802(1):205-11.
4. Prokai L, Prokai- Tatrai K, Perjési P, Simpkins JW. Mechanistic insights into the direct antioxidant effects of estrogens. *Drug Development Research*. 2005 Oct;66(2):118-25.
5. Mescher AL. *Junqueira's basic histology text & atlas*. Universitas Muhammadiyah Semarang; 2018 Nov 1.
6. Anderson DJ, Marathe J, Pudney J. The structure of the human vaginal stratum corneum and its role in immune defense. *American journal of reproductive immunology*. 2014 Jun;71(6):618-23.
11. Mughtaromah B, Mubdah A, Prahardika BA. Effect of pegagan and beluntas combination on diestrus length and proliferation of vaginal epithelium on *Rattus norvegicus*.
12. Suhargo L, Hayati A. Effects Leaf Ethanol Extract of *Graptophyllum pictum* L. Griff. to Inhibit Vaginal Atrophy of Menopausal Mouse. In 7th International Conference on Biological Science (ICBS 2021) 2022 May 2 (pp. 460-463). Atlantis Press.
13. Rusnaidi R, Shalahuddin S. Peran fitoestrogen sebagai terapi alternatif pada menopause. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 2022 Oct 17;22(3).



