

GAMBARAN HISTOPATOLOGI ENDOMETRIUM MENCIT BALB/C DALAM PERIODE GESTASI YANG DIBERI EKSTRAK KUNYIT ASAM (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) DENGAN DOSIS BERTINGKAT

Tika Widya Titiglory¹, Herman Kristanto²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Bagian Ilmu Kebidanan dan Kandungan, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Ekstrak kunyit asam telah dikonsumsi secara luas oleh masyarakat Indonesia. Efek kurkumin dalam kunyit dilaporkan dapat menurunkan hormon progesteron dan estrogen yang dapat memicu aborsi pada kehamilan.

Tujuan : Membuktikan pengaruh ekstrak kunyit asam terhadap gambaran histopatologi endometrium dalam periode gestasi.

Metode : Penelitian eksperimental laboratorik dengan *Post Test-Only Control Group Design*. Sampel terdiri dari 20 ekor mencit balb/c betina yang terbagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1 (diberi ekstrak kunyit asam dengan dosis 1365 mg/kgBB/hari, kelompok perlakuan 2 (diberi ekstrak kunyit asam dengan dosis 4095 mg/kgBB/hari dan kelompok perlakuan 3 (diberi ekstrak kunyit asam dengan dosis 12285 mg/kgBB/hari). Perlakuan diberikan pada hari ke-8 sampai hari ke-17 periode gestasi. Setelah itu dilakukan pembuahan preparat dan dilakukan pemeriksaan mikroskopis. Uji analisis yang digunakan *One way Anova* dan *Post Hoc*.

Hasil : Pemeriksaan histopatologi menunjukkan kelompok perlakuan mengalami penurunan ketebalan endometrium. Hasil uji *One way Anova* memberikan perbedaan yang bermakna pada seluruh kelompok (K,P1,P2,P3) dengan $p = 0,000$. Hasil uji *Post Hoc* memberikan perbedaan yang bermakna pada K-P1 ($p=0,001$), K-P2 ($p=0,002$), K-P3 ($p=0,000$), P1-P3 ($p=0,004$) dan P2-P3 ($p=0,002$), namun tidak bermakna pada P1-P2 ($p=0,806$).

Kesimpulan : Pemberian ekstrak kunyit asam dosis bertingkat menyebabkan perubahan gambaran histopatologi endometrium yaitu penurunan ketebalan endometrium yang bermakna.

Kata Kunci : Ekstrak kunyit Asam, Gestasi, Ketebalan Endometrium

ABSTRACT

ENDOMETRIAL HISTOPATHOLOGY OF GESTATIONAL MICE THAT'S GIVEN TURMERIC ACID EXTRACT (*Curcuma domestica* and *Tamaridus indica*) IN LEVEL OF DOSAGE

Background : Turmeric acid extract has consumed by society in Indonesia. The effect of curcumin in turmeric has reported decrease estrogen and progesterone level that can harm pregnancy.

Objective : To proof the effect of turmeric acid in endometrial histopathology representation of gestational mice

Method : Experimental Laboratory Research with a Post Only Control Group Design. Sample consist of 20 gestational mice divided by simple random sampling into 4 groups (K, P1, P2, P3). The extract was given from 8th day and 17th of gestation. After that, the uterus were taken for microscopic. Analyzed by One way Anova Test and Post Hoc Test.

Result : Histopathological examination showed decrease of endometrial thickness. One way Anova test result obtained significant differences of K, P1, P2, P3. ($p=0,000$). Post Hoc Test result obtained significant differences in K-P1 ($p=0,001$), K-P2 ($p=0,002$), K-P3 ($p=0,000$), P1-P3 ($p=0,004$) and P2-P3 ($p=0,002$), but obtained insignificant in P1-P2 ($p=0,806$).

Conclusion : Turmeric acid in level of dosage can cause the change of endometrial histopathology that is the decrease of endometrial thickness

Keyword : Turmeric acid extract, Gestation, Endometrial thickness

PENDAHULUAN

Antusiasme masyarakat terhadap jamu masih cukup besar. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, sekitar 30,4% penduduk Indonesia telah memanfaatkan kesehatan tradisional dan 49% diantaranya menggunakan ramuan jamu.¹ Kebiasaan minum jamu, banyak ditemukan pada masyarakat Jawa, baik pada ibu hamil, melahirkan, maupun paska melahirkan (nifas).² Penelitian Paryono menyebutkan bahwa di desa Kejoran, dari 40 ibu hamil 21 diantaranya mengkonsumsi jamu saat kehamilan.²

Salah satu jamu yang sering dikonsumsi ibu hamil adalah jamu kunyit asam. Jamu ini terbuat dari rimpang kunyit kuning (*Curcuma domestica*) dan buah asam jawa (*Tamarindus indica*).³ Jamu kunyit asam dianggap baik bagi kesehatan ibu hamil. Anggapan masyarakat ini ternyata bertolak belakang dengan beberapa penelitian.

Beberapa penelitian menjelaskan bahwa *Curcuma domestica* memiliki pengaruh buruk bagi kehamilan. Rajesh Yadav menyebutkan bahwa pemberian ekstrak *Curcuma domestica* dapat memicu penurunan laju perkembangan kehamilan, penurunan jumlah implantasi dan penurunan jumlah fetus hidup pada mencit.⁴ Syarif dkk menyebutkan bahwa kurkumin juga mampu menurunkan hormon estrogen.⁵ Hal ini ditegaskan oleh Amit Kumar yang menyebutkan bahwa kurkumin memiliki efek antiestrogenik,⁶ sedangkan menurut Nurcahyo, kurkumin juga menurunkan produksi dari progesteron.⁷

Kadar hormon progesteron dan estrogen sangat berpengaruh pada kehamilan. Estrogen dan progesteron dapat memicu proliferasi dari epitel endometrium yang dibutuhkan pada masa kehamilan. Erwinanto menyebutkan bahwa semakin tinggi kadar estradiol (senyawa derivat estrogen), semakin tebal pula lapisan endometriumnya,⁸ dan dapat juga menyebabkan abortus pada kehamilan, dan kegagalan perkembangan pada kelenjar adrenal janin.⁹

Kandungan lain dalam jamu kunyit asam adalah asam jawa (*Tamarindus indica*). Menurut Tuntipopit et al, *Tamarindus indica* memiliki efek inhibisi terhadap penyerapan zat besi di mukosa lambung.¹⁰ Hal ini dapat menurunkan asupan zat besi yang seharusnya sangat dibutuhkan ibu hamil yang apabila tidak dikoreksi dapat memicu abortus.¹¹

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti menganggap perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan pengaruhnya pada kehamilan terutama pada organ uterus yang sangat bergantung pada hormon estrogen dan progesteron.

METODE

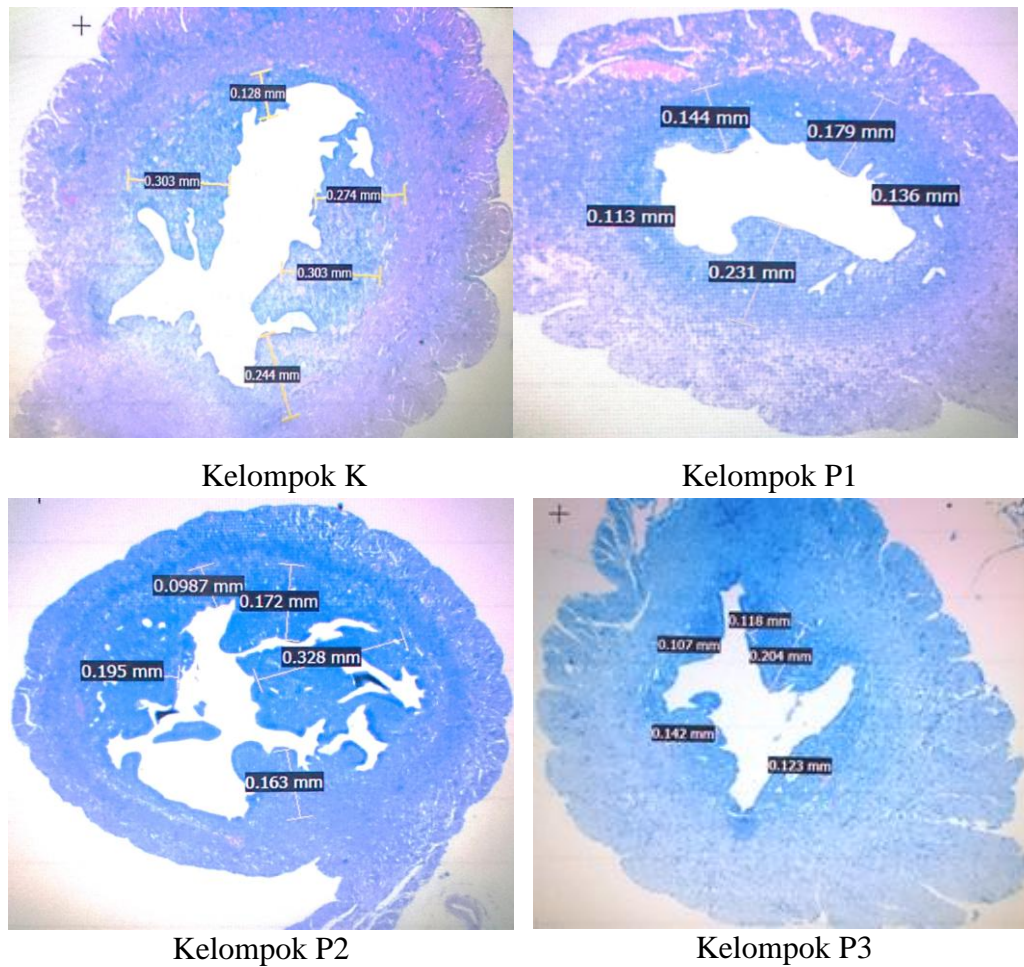
Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan pendekatan desain yang dipakai adalah *The Post Only Control Group* yang menggunakan mencit Balb/c betina dalam periode gestasi sebagai sampel penelitian pada bulan Maret sampai Juni 2016. Sampel penelitian diperoleh dengan cara random sampling sebanyak 24 ekor mencit yang memenuhi kriteria inklusi (berat badan 20-35 gram, umur 2-3 bulan, sehat, tidak adanya kecacatan morfologis).

Variabel bebas penelitian ini adalah ekstrak kunyit asam dengan dosis bertingkat, sedangkan variabel terikatnya yaitu gambaran histopatologi endometrium (ketebalan endometrium). Analisis data dilakukan dengan uji normalitas *Shapiro Wilk*, dan uji homogenitas varian. Kemudian dilanjutkan uji *One way Anova* dan Uji *Post Hoc*.

HASIL

Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit balb/c betina dalam periode gestasi yang didapatkan dari populasi mencit balb/c betina dari Peternakan Tikus Putih Semarang. Dosis bertingkat ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) diberikan per oral dengan bantuan sonde untuk seluruh kelompok perlakuan (P1,P2, dan P3). Pengukuran dosis ekstrak kunyit asam dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro menggunakan timbangan digital (Neraca O’Haus). Ekstrak tersebut diberikan selama periode gestasi yaitu pada hari ke-8 sampai hari ke-17.

Pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr.Kariadi. Preparat menggunakan pengecatan Hematoksilin Eosin (HE). Pembacaan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD dr.Soeratto Gemolong menggunakan mikroskop binokuler perbesaran 40x pada 5 anotasi dan program Leica Application Suite.



Gambar 1. Pengukuran Ketebalan Endometrium

Data penelitian yang diperoleh secara analisis deskripsi disajikan dalam bentuk tabel dan diagram.

Tabel 1 . Ketebalan Endometrium

Kelompok	N	Ketebalan Endometrium (mm)			
		Mean ± SD	Median	Min	Max
K	5	0,229 ± 0,020	0,217	0,211	0,252
P1	5	0,156 ± 0,039	0,160	0,101	0,208
P2	5	0,161 ± 0,017	0,156	0,143	0,191
P3	5	0,095 ± 0,030	0,078	0,071	0,138

Data ketebalan endometrium kemudian diuji normalitas dengan uji normalitas *Shapiro Wilk*. Uji *Shapiro Wilk* didapatkan hasil distribusi data normal karena nilai $p > 0,05$ ($p = 0,440$). Kemudian dilakukan uji homogenitas varian, dan memberikan hasil bahwa varian

data normal ($p = 0,269$). Berdasarkan hasil uji normalitas dan uji homogenitas varian tersebut, maka uji statistik yang digunakan adalah uji *One way Anova* kemudian dilanjutkan uji *Post Hoc*.

Hasil uji *One way Anova* didapatkan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,000$), yang artinya bahwa terdapat perbedaan ketebalan endometrium yang bermakna diantara kelompok penelitian. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) mempengaruhi ketebalan endometrium secara bermakna.

Hasil uji *Post Hoc* data ketebalan endometrium dapat terlihat pada tabel 2 berikut ini :

Tabel 2. Perbedaan Ketebalan Endometrium Antar Kelompok

Kelompok	Nilai- p
K dan P1	0,001*
K dan P2	0,002*
K dan P3	0,000*
P1 dan P2	0,806
P1 dan P3	0,004*
P2 dan P3	0,002*

* $p < 0,05$ (*Post Hoc*)

Tabel di atas menunjukkan bahwa perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) terlihat pada kelompok K dengan P1 ($p = 0,001$), kelompok K dengan P2 ($p = 0,002$), kelompok K dengan P3 ($p = 0,000$), kelompok P1 dengan P3 ($p = 0,004$) dan kelompok P2 dengan P3 ($p = 0,002$). Hal ini berarti bahwa pemberian ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) dapat menyebabkan penipisan endometrium secara bermakna yaitu pada dosis 1365 mg/kgBB/hari, 4095 mg/kgBB/hari, dan 12.285 mg/kgBB/hari jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

PEMBAHASAN

Endometrium merupakan lapisan yang memiliki perubahan siklus. Endometrium mengalami beberapa fase, yaitu : proliferasi, sekresi, menstruasi dan implantasi. Masing-masing fase tersebut dipengaruhi oleh hormon-hormon.

Pada fase implantasi endometrium merespon dengan cara melakukan transformasi sel stromal, stelat atau fusiformisnya menjadi sel desidua yang berbentuk polihedral, berwarna pucat dan besar.¹² Sel stroma desidua berbentuk bulat sampai oval dengan pinggir halus dan

nukleoli yang tidak jelas. Selama periode gestasi lapisan endometrium menebal mencapai > 8 mm.¹³ Pada fase ini terjadi interaksi antara endometrium dengan jaringan janin yang sangat dipengaruhi oleh hormon-hormon steroid, faktor pertumbuhan dan sitokin.¹⁴ Hormon-hormon yang berperan yaitu progesteron, estrogen, integrin, prostaglandin dan lain-lain.¹⁵ Apabila hormon-hormon ini terhambat atau berkurang produksinya dapat menyebabkan kelainan pada endometrium yang bisa mempengaruhi implantasi. Pemberian ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) dapat menghambat produksi dari berbagai hormon yang penting dalam kehamilan. Aktivitas kurkumin ternyata mampu menyebabkan ketebalan endometrium menurun. Ketebalan endometrium < 6 mm dikatakan tidak mampu mendukung kehamilan.¹⁶

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) menurunkan ketebalan endometrium secara bermakna baik pada dosis 1.365 mg/kgBB/hari, 4.095 mg/kgBB/hari maupun 12.285 mg/kgBB/hari. Ketebalan endometrium paling rendah didapatkan pada pemberian dosis 12.285 mg/kgBB/hari.

Kelompok kontrol (tidak diberikan intervensi) menunjukkan rata-rata ketebalan endometrium $0,229 \pm 0,020$ mm. Rata-rata ini sesuai dengan nilai normal ketebalan endometrium mencit balb/c selama fase gestasi ($>0,147$ mm).¹⁷

Kelompok perlakuan 1 yaitu pemberian ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) dengan dosis 1.365 mg/kgBB/hari, menunjukkan rata-rata ketebalan endometrium pada mencit balb/c selama periode gestasi yaitu $0,156 \pm 0,039$ mm. Rata-rata ini masih memenuhi kriteria normal ketebalan endometrium selama periode gestasi ($> 0,147$ mm).¹⁷ Apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol, telah mengalami penurunan secara bermakna dengan nilai $p = 0,001$.

Kelompok perlakuan 2 yaitu pemberian ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) dengan dosis 4.095 mg/kgBB/hari, menunjukkan rata-rata ketebalan endometrium pada mencit balb/c selama periode gestasi yaitu $0,161 \pm 0,017$ mm. Rata-rata ini masih memenuhi kriteria normal ketebalan endometrium selama periode gestasi ($> 0,147$ mm).¹⁷ Apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol, telah mengalami penurunan secara bermakna dengan nilai $p = 0,002$.

Kelompok perlakuan 3 yaitu pemberian ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) dengan dosis 12.285 mg/kgBB/hari, menunjukkan rata-rata ketebalan endometrium pada mencit balb/c selama periode gestasi yaitu $0,095 \pm 0,03$ mm. Rata-rata ini tidak memenuhi kriteria normal ketebalan endometrium selama periode gestasi ($> 0,147$ mm).¹⁷ Apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol, telah mengalami penurunan secara bermakna dengan nilai $p = 0,000$.

Hasil penelitian menunjukkan kebermaknaan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) dengan dosis 1.365 mg/kgBB/hari, 4.095 mg/kgBB/hari maupun 12.285 mg/kgBB/hari mampu menurunkan ketebalan endometrium. Apabila dosis tersebut dikonversikan pada dosis manusia dengan berat badan 70 kg menjadi 10,5 g/kgBB/hari, 31,5 g/kgBB/hari dan 94,5 g/kgBB/hari. Hal ini bisa dianalogkan jika manusia mengkonsumsi ekstrak kunyit asam dengan dosis 10,5 g/kgBB/hari, 31,5 g/kgBB/hari dan 94,5 g/kgBB/hari, secara berturut-turut selama masa organogenesis, kemungkinan dapat menyebabkan pengurangan ketebalan endometrium. Pengurangan ketebalan endometrium ini dapat berpengaruh buruk pada proses implantasi dan kelangsungan hidup janin.

Penelitian ini memiliki banyak keterbatasan yang dipengaruhi oleh adanya faktor-faktor seperti :

1. Derajat hormonal masing-masing mencit yang berbeda-beda sehingga gambaran histopatologi endometrium juga berbeda.
2. Hasil pewarnaan yang menimbulkan pembuatan preparat uterus mencit tidak seragam yang tidak dapat dikontrol oleh peneliti.
3. Adanya faktor stres mencit, seperti faktor internal (keadaan genetik, hormonal, nutrisi, dan status kesehatan) dan faktor eksternal (lingkungan, keadaan, suasana dan populasi dalam kandang, dan keadaan ruang seras pemeliharaan).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pemberian ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) menyebabkan perbedaan gambaran histopatologi endometrium (ketebalan endometrium) mencit Balb/c dalam periode gestasi. Penurunan ketebalan endometrium ini terlihat antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Saran

Saran dalam penelitian ini yaitu dibutuhkan adanya penelitian lebih lanjut yang memperhatikan lama pemberian dosis, jumlah sampel dan jenis hewan coba serta pengambilan sampel dan pembuatan preparat uterus untuk mendapatkan hasil yang lebih komprehensif dan masyarakat perlu dihibau untuk lebih berhati-hati dalam mengkonsumsi jamu kunyit asam terutama bagi ibu hamil.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar : Riskesdas 2013. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia : 2013
2. Paryono, Kurniarum A. Kebiasaan Konsumsi Jamu untuk Menjaga Kesehatan Tubuh pada Saat Hamil dan Setelah Melahirkan di Desa Kajoran Klaten Selatan. Jurnal Terpadu Ilmu Kesehatan. Mei 2014; 3(1): 64-72
3. Satriawan IK, Mulyani S. Kajian Aspek Finansial Industri Minuman Bubuk Kunyit Asam. Agrotekno. Pebruari 2007; 13 (1) : 8-13
4. Yadav R, Jain GC. Post-Coital Contraceptive Efficacy Of Aqueous Extract Of *Curcuma longa* Rhizome in Female Albino Rats. Pharmacologyonline. 2010 ; 1 : 507-17
5. Syarif RA, Soejono SK, Meiyanto E et al. Efek Kurkumin terhadap Sekresi Estrogen dan Ekspresi Reseptor Estrogen β Kultur Sel Granulosa Babi Folikel Sedang. Jurnal Kedokteran Brawijaya. Februari 2016 ; 29 (1)
6. Gosh AK, Das AK, Patra KK. Studies on antifertility effect of rhizome of *Curcuma longa* Linn. Asian J of Pharm and Life Sci. Oct-Dec 2011; 1(4): 349-53
7. Nurcahyo H. Steroidogenesis, Proliferasi, dan Apoptosis pada Kultur Sel Granulosa Berbagai Ukuran Folikel Ovarium Babi setelah pemberian Kurkumin atau Pentagamavunon-0 dengan Rangsangan FSH, LH, dan/atau PGF 2α . Yogyakarta : Universitas Gadjah Mada. 2003
8. Erwinanto. Hubungan Pertumbuhan Folikel, Kadar Estradiol, dan Ketebalan Endometrium Hasil Induksi Ovulasi dalam Proses Fertilisasi In Vitro . Semarang : Universitas Diponegoro. 2004
9. Rehman R, Hussain Z, Faraz N. Effect Of Estradiol Levels On Pregnancy Outcome In Obese Women. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2012; 24(3-4)

10. Tuntipopitat S, Zeder C, Siriprapa P, et al. Inhibitory Effects Of Species And Herbs On Iron Availability. *Inter J Of Food Sci And Nutri*. 2009; 60: 43-55
11. Abdulmuthalib. Kelainan Hematologik. In : Saifuddin AB, Rachimhadhi T, Wiknjastro GH, editors. *Ilmu Kebidanan Sarwono Prawiroharjo (Ed 4)*. Jakarta : Bina Pustaka; 2014. h. 774-8
12. Fawcett, DW. Sistem Reproduksi Wanita. In: Hartono H, editor. Tambayong J, translator. *Buku Ajar Histologi*. Ed 12. Jakarta : ECG; 2002. h. 748-757
13. Mazur MT, Duncan DA, Younger JB. Endometrial biopsy in the cycle of conception. Histologic and lectin histochemical evaluation. *Fertil Steril* .1989 ;51:764–767
14. Simon C, Valbuena D. Embryonic implantation. *Annales d'Endocrinologie*. 1999 ; 60: 134–136
15. Jabbour HN & Sales KJ. Prostaglandin receptor signalling and function in human endometrial pathology. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. . 2004 ; 15: 398–404
16. Abdalla HI, Brooks AA, Johnson MR, et al. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients. *Hum Reprod*. 1994; 9:363
17. Muchsin R. Pengaruh Pemberian Monosodium Glutamate terhadap Histologi Endometrium Mencit (*Mus musculus L*). Medan: USU. 2009