

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kunyit (*Curcuma domestica*)

2.1.1 Klasifikasi Kunyit

Tabel 2. Klasifikasi *Curcuma domestica*²⁴

| | |
|----------------------|--------------------------|
| <i>Kingdom</i> | <u>Plantae</u> |
| <i>Subkingdom</i> | <u>Viridiplantae</u> |
| <i>Infrakingdom</i> | <u>Streptophyta</u> |
| <i>Superdivision</i> | <u>Embryophyta</u> |
| <i>Division</i> | <u>Tracheophyta</u> |
| <i>Subdivision</i> | <u>Spermatophytina</u> |
| <i>Class</i> | <u>Magnoliopsida</u> |
| <i>Superorder</i> | <u>Liliana</u> |
| <i>Order</i> | <u>Zingiberales</u> |
| <i>Family</i> | <u>Zingiberaceae</u> |
| <i>Genus</i> | <u>Curcuma V.</u> |
| <i>Species</i> | <u>Curcuma domestica</u> |

2.1.2 Diskripsi Kunyit

Kunyit merupakan tumbuhan yang mampu hidup di berbagai daerah di belahan dunia. Kunyit mempunyai berbagai nama daerah yang berbeda-beda diantaranya yaitu kakunye (Sumatra), kunir (Jawa), kunit (Kalimantan), kunyit (Nusa Tenggara), uinida (Sulawesi), kurlai (Maluku), rame (Irian), wat gam (Cina), ukon (Jepang), arishina (Kanada), haldi (India), kolkuma (Korea) dan lain-lain^{25,26}

Tanaman kunyit merupakan tanaman berumpun dengan tinggi 40-100 cm yang memiliki batang, daun dan bunga. Batang kunyit merupakan batang semu, tegak berbentuk bulat, tersusun dari pelepah daun. Daun kunyit tunggal, bentuk bulat telur memanjang hingga 10-40 cm, lebar 8-12,5 cm dan tulang

daunnya menyirip dengan warna hijau pucat. Ujung dan pangkal daun runcing tepi daun rata.²⁷ Bunga kunyit majemuk berambut dan bersisik panjang 10-15 cm dengan mahkota panjang sekitar 3 cm dan lebar 1,5 cm, berwarna putih/kekuningan.²⁷ Rimpang kunyit berukuran 2.5-7.0 cm (panjang), dan 2.5 cm (diameter).²⁵ Kulit luar rimpang berwarna jingga kecoklatan dengan daging buah merah jingga kekuning-kuningan.²⁷ Tanaman ini tidak memiliki buah.²⁵



Gambar 1. Rimpang *Curcuma domestica*²⁸

Gambar 2. Tanaman *Curcuma domestica*²⁸

2.1.3 Kandungan Kimia

Tabel 3. Kandungan rimpang *Curcuma domestica*²⁵

| Kandungan | Jumlah dalam 100 g |
|---------------|--------------------|
| Energi | 390,00 KCal |
| Kalsium | 20,00 mg |
| Karbohidrat | 6990,00 mg |
| Lemak | 890,00 mg |
| Asam askorbat | 50,00 mg |
| Zat Besi | 4750,00 mg |
| Niasin | 4,80 mg |
| Kalium | 200,00 mg |
| Fosfor | 260,00 mg |
| Protein | 850,00 mg |
| Riboflavin | 0,19 mg |
| Natrium | 30,00 mg |
| Tiamin | 0,09 mg |
| Air | 60,00 mg |

Kunyit merupakan salah satu tumbuhan Famili Zingiberaceae yang paling sering diteliti kandungan fitokimianya.²⁹ Sedikitnya terdapat 235 senyawa fitokimia yang berhasil diisolasi dari daun, bunga, dan rimpang kunyit.²⁷ Senyawa-senyawa tersebut diantaranya ialah golongan senyawa fenolik, terpen, sterol, alkaloid, dan senyawa lainnya.²⁹ Warna kuning kunyit berasal dari polifenolik pigmen yang biasa disebut dengan kurkuminoid. Salah satu kurkuminoid utama adalah kurkumin.³⁰

2.1.4 Bioaktivitas Kurkumin

Kurkumin memiliki kemampuan sebagai antioksidan dengan mendonorkan atom H dari gugus fenoliknya.^{30,31} Selain sebagai antioksidan, kurkumin juga berperan sebagai antiinflamasi, antikarsinogenik, hepatoprotektif, antimikroba, antiplatelet, dan antiovlasi.^{32,33} Ramsewak menyebutkan bahwa kurkumin juga memiliki aktivitas sebagai pelindung syaraf dari proses neurodegeneratif.³⁴ Penelitian lain menunjukkan bahwa kurkumin memicu efek proteksi terhadap kerusakan oksidatif dan meningkatkan konsentrasi glutathione intraseluler.^{35,36}

Beberapa hasil penelitian tentang aktivitas anti peradangan oleh kunyit telah dipublikasikan.³⁷ Mukopadhyay dkk memperlihatkan bahwa kurkumin dan senyawa semi-sintetik (natrium kurkuminat, diasetil kurkumin, trietil kurkumin dan tetrahidro kurkumin) mempunyai aktivitas anti-inflamasi terhadap paw edema tikus yang diinduksi oleh karagenin.³⁸ Chuang dkk menunjukkan bahwa kurkumin pada konsentrasi 200 mg/kg atau 600 mg/kg dapat secara efektif menghambat peradangan hati yang diinduksi oleh dietilnitrosamin pada tikus.³⁹ Aktivitas

kurkumin yang menarik lainnya juga diperlihatkan oleh Park dkk, pada hepatotoksisitas akut yang diinduksi dengan injeksi karbon tetraklorida secara i.p. pada tikus. Hewan yang diperlakukan dengan kurkumin, kerusakan hatinya dapat dihambat.⁴⁰

2.1.5 Pengaruh Kurkumin pada Kehamilan

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.⁷ Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kurkumin (senyawa polifenolik pigmen yang terkandung dalam *Curcuma domestica*) dapat menghambat steroidogenesis pada kultur sel luteal tikus dan sel granulosa folikel besar babi.^{8,9,10} Syarif dkk menyebutkan bahwa kurkumin mampu menurunkan estrogen.¹¹ Hal ini ditegaskan oleh Amit Kumar yang menyebutkan bahwa kurkumin memiliki efek antiestrogenik.¹² Hal ini terlihat dari efek antiovlulasi yang ditimbulkan oleh kurkumin.¹² Menurut Nurcahyo, kurkumin juga menurunkan produksi dari progesteron.¹⁰

Aktivitas kurkumin dalam menurunkan produksi progesteron dan estrogen sangat berpengaruh pada kehamilan. Endometrium merupakan salah satu organ yang sangat dipengaruhi oleh aktivitas hormon estrogen dan progesteron. Erwinanto menyebutkan bahwa semakin tinggi kadar estradiol (senyawa derivat estrogen), semakin tebal pula lapisan endometriunya.¹³ Aktivitas kurkumin mampu menyebabkan ketebalan endometrium menurun.¹⁴

Rendahnya hormon estrogen dan progesteron dalam kehamilan dapat menyebabkan dampak yang lebih serius. Rendahnya hormon-hormon ini dapat menyebabkan abortus pada kehamilan.¹⁵ Penelitian lain menyebutkan bahwa kehamilan dengan estrogen rendah dapat menyebabkan perkembangan abnormal ovarium dan ditemukan banyak ovum yang mengalami kerusakan pada janin perempuan.¹⁶ Penurunan kadar estrogen ini juga menyebabkan kegagalan perkembangan pada kelenjar adrenal. Hal ini ditunjukkan dari kadar kortisol yang mengalami penurunan setengah kali lipat pada bayi dengan ibu kekurangan hormon estrogen,¹⁶ sedangkan penurunan hormon progesteron dimungkinkan menjadi penyebab autisme pada anak.¹⁷

2.1.6 Evaluasi Keamanan Kunyit

Berdasarkan studi yang telah dilakukan mengenai evaluasi keamanan dari kunyit dan kurkumin diketahui bahwa pada dosis di bawah 100 mg/kgBB tidak menimbulkan efek toksik.⁴¹ Penelitian lain menyebutkan bahwa bubuk *Curcuma longa* tidak menimbulkan toksisitas akut pada mencit apabila diberikan dengan dosis 10 gram/kgBB, sedangkan LD 50 ekstrak etanolik *Curcuma longa* yaitu dengan dosis lebih dari 15 gram/kgBB baik per oral maupun intraparenteral.⁴² Toksisitas kronik dijumpai pada pemberian *Curcuma domestica* sebanyak 0,03 , 2,5 dan 5 g/kgBB/hari selama pemberian 6 bulan pada 96 tikus wistar.⁴²

2.2 Asam Jawa (*Tamarindus indica*)

2.2.1 Klasifikasi Asam Jawa

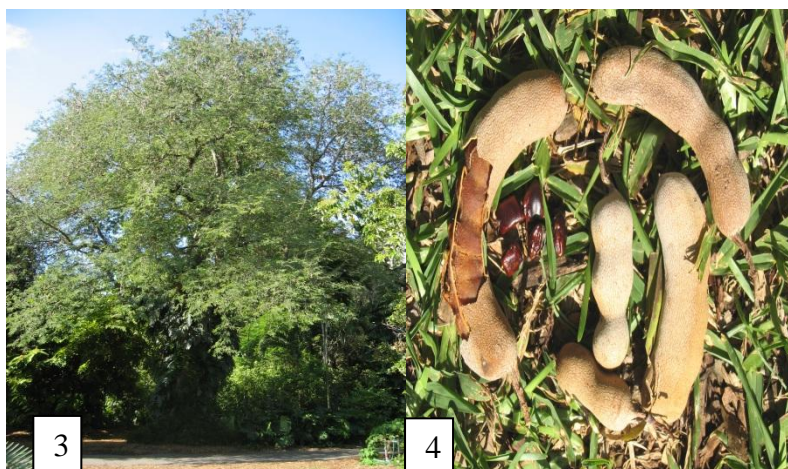
Tabel 4. Klasifikasi *Tamarindus indica* ⁴³

| | |
|----------------------|---------------------------------|
| <i>Kingdom</i> | <u>Plantae</u> |
| <i>Subkingdom</i> | <u>Viridiplantae</u> |
| <i>Infrakingdom</i> | <u>Streptophyta</u> |
| <i>Superdivision</i> | <u>Embryophyta</u> |
| <i>Division</i> | <u>Tracheophyta</u> |
| <i>Subdivision</i> | <u>Spermatophytina</u> |
| <i>Class</i> | <u>Magnoliopsida</u> |
| <i>Superorder</i> | <u>Rosanae</u> |
| <i>Order</i> | <u>Fabales</u> |
| <i>Family</i> | <u>Fabaceae</u> |
| <i>Genus</i> | <u>Tamarindus L.</u> |
| <i>Species</i> | <u><i>Tamarindus indica</i></u> |

2.2.2 Diskripsi Tanaman

Asam Jawa merupakan tanaman tropis yang banyak terdapat di Asia dan Afrika.²⁰ Tanaman ini sering dikenal dengan nama tamarinde (Afrika), aradeib (Arab), tamarin (Spanyol), bakham (Thailan) dan asam jawa (Indonesia).⁴⁴

Tamarindus indica merupakan tanaman hijau besar dengan ketinggian mencapai 30 meter dan diameter mencapai 2 meter.⁴⁴ Batang tanaman ini berbentuk silinder, berkayu, permukaannya kasar, dan berwarna abu-abu sampai hitam. Daunnya berbentuk menyirip dengan jumlah genap dan anak daunnya saling berhadapan.⁴⁵ Bunganya berukuran kecil, berwarna kuning dengan coretan merah muda, berjumlah 5–10 dalam tangkai sepanjang 3–5 cm.⁴⁶ Buahnya berbentuk polong tidak merekah ketika kering, rapuh, dengan panjang 5–15 cm, agak melengkung dan membungkus bijinya.⁴⁶ Terdapat 1 – 10 biji setiap polong, dibungkus oleh daging buah yang lengket.⁴⁶



Gambar 3. Pohon *Tamarindus indica*⁴⁷

Gambar 4. Buah *Tamarindus indica*⁴⁷

2.2.3 Kandungan Kimia

Tabel 5. Kandungan *Tamarindus indica*⁴⁸

| Kandungan | Jumlah dalam 100 g |
|-----------------|--------------------|
| Energi | 239,00 Kcal |
| Karbohidrat | 62,50 g |
| Protein | 2,80 g |
| Fat | 0,60 g |
| Kolesterol | 10 mg |
| Serat | 5,10 g |
| Folate | 14,000 µg |
| Niasin | 1,938 mg |
| Asam pantotenat | 0,143 mg |
| Piridoksin | 0,066 mg |
| Thiamin | 0,428 mg |
| Vitamin A | 30,000 IU |
| Vitamin C | 3,500 mg |
| Vitamin E | 0,100 mg |
| Vitamin K | 2,800 µg |
| Natrium | 28 mg |
| Kalium | 628 mg |
| Kalsium | 74 mg |
| Tembaga | 0,86 mg |
| Zat Besi | 2,8 mg |
| Magnesium | 92,00 mg |
| Fosfor | 113,00 mg |
| Selenium | 1,30 µg |
| Zink | 0,10 mg |

Kandungan fitokimia yang terdapat pada *Tamarindus indica* adalah senyawa fenolik, flavonoid, tannin, saponin dan alkaloid.⁴⁹ Bhadoriya menyebutkan bahwa terdapat beberapa macam senyawa fenolik dalam *Tamarindus indica* yaitu katenin, prosianidin B2, epikatesin, asam tartarik, arabinose, pectin dan xilose.⁵⁰

2.2.4 Bioaktivitas Asam Jawa

Asam jawa dikenal memiliki banyak manfaat bagi tubuh. Tanaman ini dapat berperan sebagai antioksidan, antiinflamasi, antifungi, antiviral, dan antidiabetik.²⁰ Senyawa fenoliknya mampu melindungi tubuh dari kerusakan oksidatif yang dapat menyebabkan mutagenesis, karsinogenesis, penuaan dan atherosklerosis.⁵¹ Menurut Ayu, buah asam jawa memiliki aktivitas sebagai antiulser.⁵² Aktivitas antiulser ini diketahui berasal dari tanin. Mekanisme tanin sebagai antiulser yaitu dengan cara mengurangi sekresi asam lambung.⁵³

2.2.5 Pengaruh Asam Jawa pada Kehamilan

Asam jawa merupakan salah satu makanan yang sebaiknya dihindari selama kehamilan. Harsoliya menyebutkan bahwa terdapat plebotomin dalam asam jawa yang dapat menyebabkan mual dan muntah pada ibu hamil.⁵⁴ Menurut Tuntipopitat et al, *Tamarindus indica* memiliki efek inhibisi terhadap penyerapan zat besi di mukosa lambung.²¹ Hal ini dapat menurunkan asupan zat besi yang seharusnya sangat dibutuhkan ibu hamil. Menurut CDC, sebanyak 30 mg zat besi harus dikonsumsi oleh ibu hamil dalam sehari.²² Menurut Sarwono, ibu dengan asupan zat besi kurang dapat menyebabkan anemia defisiensi besi yang apabila tidak dikoreksi dapat memicu abortus.²³

2.2.6 Evaluasi Keamanan Asam Jawa

Pemberian ekstrak buah asam jawa menyebabkan toksisitas akut jika diberikan dengan dosis 3000 mg/kgBB dan 5000 mg/kgBB, tetapi toksisitas ini tidak disertai kematian dari hewan coba.⁵⁵ Diperkirakan dosis letal dari ekstrak buah asam jawa yaitu dengan dosis lebih dari 5000 mg/kgBB.⁵⁵

2.3 Uterus

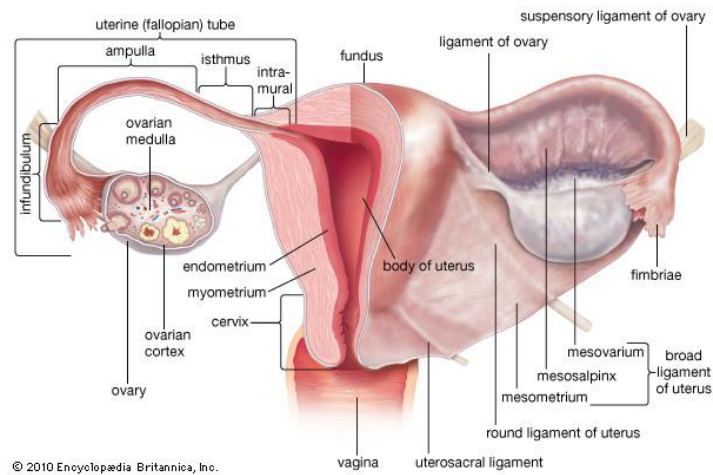
2.3.1 Anatomi Uterus Manusia

Uterus merupakan organ berongga yang terletak dalam rongga pelvis dengan posisi antefleksi dan anteversi.⁵⁶ Uterus berbentuk seperti buah pir terbalik memiliki panjang 8 cm, lebar 2 cm dan tebal 2,5 cm.⁵⁷ Uterus dilapisi oleh peritoneum pada berbagai bagian kecuali bagian anterior dan di bawah ostium cervicis internum.⁵⁶

Uterus terbagi menjadi tiga bagian yaitu fundus, korpus, dan serviks.⁵⁷ Fundus uteri merupakan bagian bundar yang terletak di superior dari muara tuba fallopi.^{56,57} Korpus uteri adalah bagian luas berdinding tebal yang membungkus rongga uterus.⁵⁶ Serviks uteri merupakan bagian leher bawah uterus yang berkonstriksi.^{56,57}

Vaskularisasi utama menuju uterus dibawa oleh *arteri uterina* yang merupakan cabang dari *arteri illiaca interna* serta memberi cabang kecil untuk mendarahi cervix dan vagina. Darah dari uterus dibawa oleh vena uterina yang mengikuti letak dari *arteri uterina*. Muara *vena uterina* berada di *vena illiaca interna*.⁵⁷

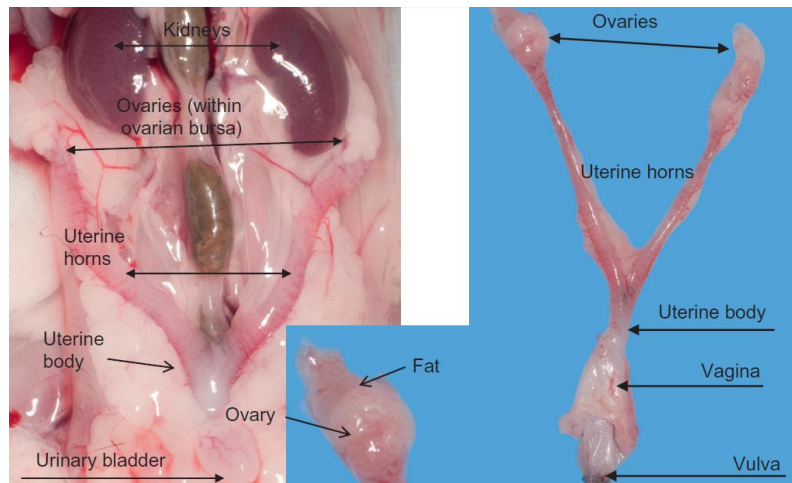
Uterus mendapat inervasi dari serabut saraf simpatik dan parasimpatik dari *plexus hypogastricus inferior*.⁵⁷



Gambar 5. Organ Reproduksi Wanita⁵⁸

2.3.2 Anatomi Uterus Mencit Balb/c

Mencit Balb/c merupakan hewan coba yang sering digunakan dalam penelitian laboratorium. Mencit Balb/c memiliki organ reproduksi menyerupai manusia. Salah satu organnya yaitu uterus. Uterus mencit Balb/c berbeda dengan uterus manusia yang berbentuk simplek. Uterus mencit Balb/c berbentuk bikornus.⁵⁹ Uterus mendapat aliran darah dari cabang uterina *arteri ovarica* dan *arteri uterina* cabang dari *arteri illiaca interna*.⁶⁰



Gambar 6. Organ Reproduksi Mencit Balb/c ⁵⁹

2.3.3 Histologi Uterus Manusia

Dinding uterus terdiri dari tiga lapisan yaitu : perimetrium, endometrium dan miometrium.⁶¹

2.3.2.1 Perimetrium

Perimetrium merupakan lapisan serosa yang sebenarnya adalah bagian dari peritoneum yang melapisi uterus. Terdiri dari mesotel yang merupakan lapisan epitel skuamus simpleks dan diperkuat oleh jaringan ikat.⁶¹

2.3.2.2 Miometrium

Miometrium tersusun atas serabut otot polos yang berbentuk rata atau silindris.⁶² Miometrium terdiri dari tiga lapis otot yang masing-masing memiliki arah yang berbeda dan saling dipisahkan oleh jaringan ikat.⁶²

2.3.2.3 Endometrium

Endometrium merupakan lapisan mukosa yang melapisi rongga uterus. Endometrium memiliki ketebalan 4-5 mm. Lapisan ini disusun atas epitel kolomner simpleks yang terdiri dari sel bersilia dan sel sekretorik, serta terdapat

lamina propria yang merupakan stroma dari endometrium yang langsung berhubungan dengan miometrium.⁶¹ Menurut fungsinya endometrium dibagi menjadi dua lapisan yaitu :

a. *Stratum fungsionale*

Stratum fungsionale merupakan lapisan tebal yang selalu berubah-ubah sesuai siklus menstruasi dan ikut dikeluarkan saat menstruasi. Lapisan ini dibedakan menjadi dua yaitu :⁶²

1. *Pars spongiosa*

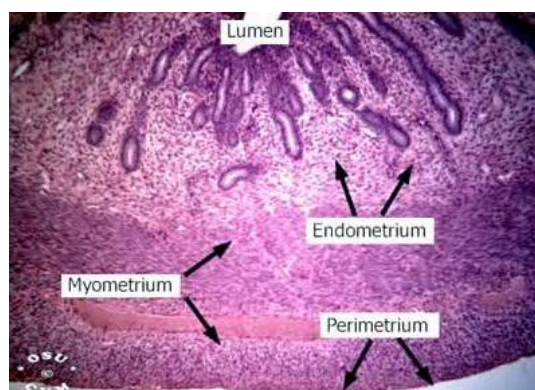
Pars spongiosa terletak berdekatan dengan *stratum basale*, terdapat kelenjar yang berkelok-kelok dengan lumen yang lebar.

2. *Pars compacta*

Pars compacta terletak di sebelah permukaan, ukurannya lebih sempit dan terdapat kelenjar yang lurus.

b. *Stratum basale*

Stratum basale merupakan lapisan tipis di bagian basal, dekat dengan miometrium. Lapisan ini tidak dipengaruhi oleh menstruasi dan tidak dilepaskan saat menstruasi.⁶¹



Gambar 7. Histologi Uterus Manusia⁶³

2.3.4 Histologi Uterus Mencit Balb/c

Histologi uterus mencit Balb/c menyerupai histologi uterus manusia. Uterus mencit balb/c tersusun atas 3 lapisan yaitu : perimetrium, miometrium dan endometrium, yang ketebalannya sangat dipengaruhi oleh hormon-hormon ovarium.

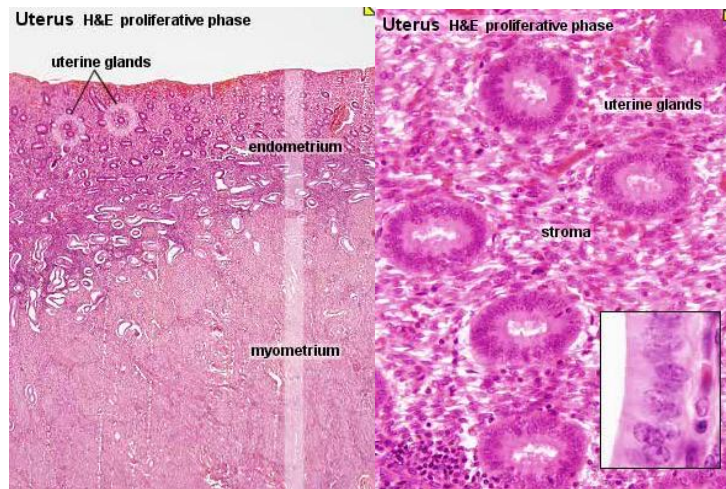
2.4 Siklus Reproduksi Manusia

Siklus reproduksi manusia meliputi fase proliferasi, fase sekresi, fase menstruasi dan fase implantasi.⁶¹

2.4.1 Fase Proliferasi

Fase proliferasi terjadi satu atau dua hari setelah ovulasi dan bersamaan dengan pertumbuhan folikel.⁶¹ Pada fase ini endometrium menebal dari 0,5 mm menjadi 2-3 mm.^{61,62} Pertumbuhan endometrium terjadi akibat pengaruh estrogen, karena dalam fase ini progesteron belum banyak dibentuk untuk mempengaruhi endometrium.⁶¹

Pada fase ini, banyak ditemukan sel yang mengalami mitosis, baik pada epitelnya maupun pada stroma. Sel-sel epitel juga mengalami perbaikan serta kelenjar tubular meningkat. Aktivitas proliferasi ini berlangsung sampai pertengahan siklus dan menurun saat 24 jam setelah ovulasi.⁶² Selama siklus menstruasi, stratum basale tetap intak dengan beberapa sisa kelenjar, karena *stratum basale* tidak mendapat nutrisi dari arteri spiralis.⁶²

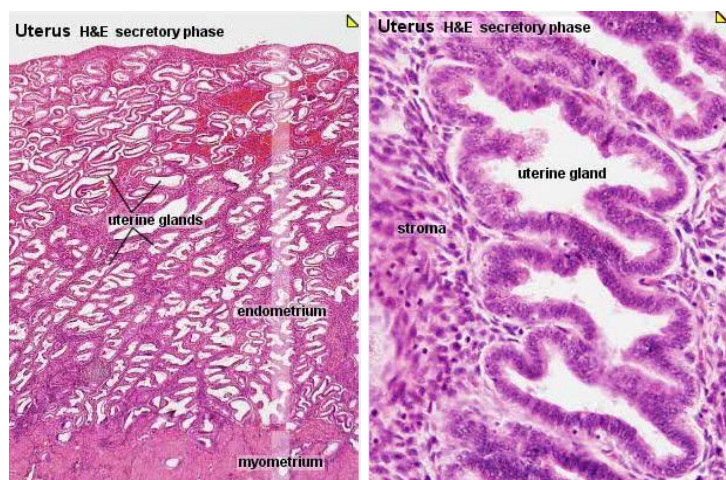


Gambar 8. Endometrium Fase Proliferasi⁶⁴

2.4.2 Fase Sekresi

Fase sekresi terjadi selama corpus luteum masih berfungsi dengan baik. Korpus luteum dan kelenjar-kelenjar endometrium mulai aktif bekerja mensekresi hormon progesteron sehingga siap untuk implantasi zigot dalam fase sekresi.⁶¹

Endometrium bertambah tebal karena bertambahnya cairan jaringan pada stroma, dan bertambah besarnya sel-sel stroma.⁶² Kelenjar terlihat melebar dan berkelok-kelok.⁶² Hal ini terjadi pada seluruh endometrium kecuali di stroma basal dan permukaan *stratum fungsionale*.⁶¹



Gambar 9. Endometrium Fase Sekresi⁶⁴

2.4.3 Fase Menstruasi

Fase ini terjadi setelah ovum tidak dibuahi dan terjadi 2 minggu setelah ovulasi.⁶⁵ Produksi hormon ovarium turun dengan disertai degenerasi endometrium dan akibat turunnya kadar estrogen dan progesterone, maka *stratum functionale* akan dilepaskan bersama perdarahan. *Arteri spiralis* memegang peranan penting dalam proses ini.⁶¹

Awal fase menstruasi, *arteri spiralis* menjadi berkelok-kelok sehingga suplai darah pada endometrium terjadi begitu lambat, kemudian pembuluh darah akan menyempit sehingga terjadi iskemia pada endometrium dan stroma akan mengalami nekrosis.⁶²

2.4.4 Fase Implantasi

Fase implantasi terjadi ketika ovum dibuahi. Ovum yang telah dibuahi akan membelah diri secara berulang-ulang membentuk morula yang kemudian menjadi blastokista. Bentuk ini akan berada di lumen selama satu sampai dua hari kemudian melekat pada lapisan endometrium.⁶²

Endometrium merespon dengan cara melakukan transformasi sel stromal, stelat atau fusiformisnya menjadi sel desidua yang berbentuk polihedral, berwarna pucat dan besar. Sel ini mengandung banyak glikogen dan lipid dalam sitoplasmanya.⁶²

Pada waktu implantasi, terdapat kelompok sel pada satu kutub blastokista yang disebut inner sel. Masa inner sel ditujukan untuk membentuk embrio, sedangkan sisanya yang berbentuk sferis cekung dan terdiri dari sel-sel trofoblas akan membentuk plasenta.⁶²

2.5 Siklus Estrus Mencit Balb/c

Siklus estrus merupakan salah satu aspek reproduksi yang menggambarkan perubahan kandungan hormon reproduksi yang disebabkan oleh aktivitas ovarium dibawah pengaruh hormon gonadotrophin.⁶⁶ Perubahan kandungan hormon reproduksi selanjutnya menyebabkan perubahan struktur pada jaringan penyusun saluran reproduksi.⁶⁶ Siklus estrus pada mencit terdiri dari empat fase utama, yaitu proestrus, estrus, metestrus, dan diestrus.⁶⁰

2.5.1 Proestrus

Fase proestrus ditandai dengan sel epitel yang berbentuk oval, berwarna biru dengan inti sel berwarna merah muda pada hasil apus vagina.⁶⁷ Hasil apusan vagina pada fase estrus ditandai dengan sel-sel epitel yang mengalami penandukan (kornifikasi), tanpa inti dan berwarna pucat. Selama fase proestrus, folikel antral tumbuh dengan pesat dibawah pengaruh dari hormon FSH. Fase ini ditandai dengan pengaruh estradiol ke hipotalamus dengan *feedback* positifnya, sehingga kadar estrogen meningkat dan LH mencapai puncaknya.⁶⁸

2.5.2 Estrus

Sepanjang siklus estrus, apusan vagina terdiri dari sel epitel berinti, sel epitel yang mengalami kornifikasi, leukosit serta adanya lendir.⁶⁷ Folikel *de Graaf* membesar dan menjadi matang serta ovum mengalami perubahan-perubahan ke arah pematangan. Pengaruh kadar estrogen meningkat sehingga aktivitas hewan menjadi tinggi, telinganya selalu bergerak-gerak dan punggung lordosis. Ovulasi hanya terjadi pada fase ini dan terjadi menjelang akhir siklus estrus. Vagina

mencit secara visual terlihat kurang berwarna merah muda, kurang lembab, dan kurang bengkak.⁶⁹

2.5.3 Metestrus

Fase metestrus ditandai dengan hasil apusan vagina berupa sel epitel terkornifikasi dan keberadaan leukosit.⁶⁷ Metestrus adalah periode segera sesudah estrus dimana korpus luteum bertumbuh cepat dari sel granulosa folikel yang telah pecah di bawah pengaruh LH (*Luteinizing Hormone*) dan adenohipofisis. Metestrus sebagian besar berada di bawah pengaruh progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum. Pada fase ini progesteron menghambat sekresi dari LH sehingga mencegah ovulasi lebih lanjut. Kematian fungsional dari *corpus luteum* pada akhir metestrus menghasilkan penurunan sintesis dari progesteron sehingga sekresi LH tidak mengalami hambatan lagi. Vagina mencit secara visual tidak terbuka, tidak bengkak, dan terlihat berwarna putih.⁶⁹

2.5.4 Diestrus

Hasil apus vagina fase diestrus menunjukkan sel epitel berinti, leukosit serta adanya lendir.⁶⁷ Korpus luteum menjadi matang dan pengaruh progesteron terhadap saluran reproduksi menjadi nyata. Endometrium lebih menebal dan kelenjar-kelenjar berhipertrofi. Serviks menutup dan lendir vagina mulai kabur dan lengket. Vagina mencit secara visual tertutup dan tidak ada pembengkakan.⁶⁹

2.6 Kehamilan

2.6.1 Proses Fertilisasi, Transpor dan Implantasi Ovum yang Telah Dibuai

Fertilisasi ovum oleh sperma biasanya terjadi di *ampula tuba fallopii*.⁶⁵

Setelah proses koitus terjadi, dalam waktu lima menit sperma mencapai ujung dari *tuba fallopii*.⁶⁶ Proses fertilisasi meliputi: kemotaksis sperma ke ovum oleh zat yang dihasilkan ovum, perlekatan ke zona pelucida, penetrasi ke zona pelucida, terjadinya reaksi akrosom, dan melekatnya kepala sperma dan inti ovum.⁶⁵ Kepala sperma membengkak cepat setelah penetrasi dengan ovum untuk membentuk pronukleus jantan. Kemudian pronukleus jantan akan bersatu dengan pronukleus betina.⁶⁶

Setelah mengalami fertilisasi, hasil pembuahan dipindahkan dari *tuba fallopii* ke uterus. Pindahannya membutuhkan waktu 3 hari. Perpindahan ini terjadi karena adanya arus cairan yang lemah di dalam rongga tuba fallopii yang dihasilkan oleh pergerakan silia epitel tuba ke arah uterus.^{65,66}

Implantasi ovum biasanya terjadi di dinding dorsal uterus. Implantasi ini terjadi akibat kerja sel-sel trofoblas yang menghasilkan enzim proteolitik. Kemudian, sel-sel trofoblas dan sel-sel endometrium di bawahnya berproliferasi dengan cepat dan bergabung membentuk plasenta dan berbagai membran kehamilan.⁶⁶

2.6.2 Homon-Hormon dalam Kehamilan

Pada kehamilan normal plasenta membentuk sejumlah besar hormon yaitu: *human chorionic gonadotropin* (HCG), estrogen, dan progesteron.⁶⁵

2.6.2.1 *Human Chorionic Gonadotropin (HCG)*

Hormon ini disekresi oleh sel-sel sinsisial trofoblas bersamaan dengan perkembangan sel-sel trofoblas.³⁴ Hormon ini berfungsi untuk mencegah involusi korpus luteum pada akhir siklus seksual bulanan wanita. Hormon ini menyebabkan korpus luteum mensekresi hormon-hormon reproduksi seperti estrogen dan progesteron. Estrogen dan progesteron inilah yang menghambat terjadinya menstruasi dan menyebabkan endometrium terus tumbuh serta menyimpan banyak nutrisi.⁶⁵

2.6.2.2 Estrogen

Pada awal kehamilan hormon estrogen disekresi oleh korpus luteum, kemudian digantikan oleh sel *sinsisial trofoblas plasenta*. Estrogen disintesis dari senyawa steroid androgen, *dehydroepiandrosteron* dan *16-hidroksidehydroepiandrosteron* yang dibentuk oleh kelenjar adrenal ibu dan fetus. Androgen ini ditranspor ke plasenta dan diubah menjadi estradiol, estron dan estriol.⁶⁵

Hormon estrogen berfungsi untuk memicu membesaran uterus, pembesaran payudara dan pembesaran duktus payudara ibu, dan pembesaran genitalia eksterna wanita.⁶⁵

2.6.2.3 Progesteron

Progesteron dihasilkan oleh korpus luteum pada awal kehamilan dan nantinya kan dihasilkan oleh sel-sel sinsisial trofoblas plasenta. Hormon ini berfungsi untuk :⁶⁵

- a. Menyebabkan sel-sel desidua yang memberikan nutrisi pada embrio, tumbuh di endometrium uterus.
- b. Menurunkan kontraktilitas uterus gravid
- c. Membantu perkembangan hasil konsepsi
- d. Membantu estrogen mempersiapkan payudara ibu untuk laktasi

2.6.3 Kehamilan pada Mencit Balb/c

Mencit laboratorium menjadi cukup umur untuk melakukan proses seksual ketika telah berumur lima sampai delapan minggu. Dari beberapa strain biasanya mencit jantan menjadi dewasa ketika berumur enam minggu. Pada mencit Balb/c usia minimal untuk mengawinakan yaitu 3 minggu.⁷⁰ Apabila dalam suatu keadaan temperatur tersebut tidak nyaman bagi manusia maka mungkin suhu tersebut tidak nyaman pula bagi mencit.⁷⁰

Mencit biasanya beranak pada malam hari dan perkembang biakan terbaik didapatkan ketika mencit mendapatkan siklus gelap terang yang konsisten dan tidak terganggu. Gangguan berupa bising dan getaran mampu mengurangi hasil perkembangbiakan dan mampu mendorong induk untuk memakan anaknya sendiri.⁷⁰

Terdapat dua macam metode untuk mendeteksi tahap awal kehamilan pada mencit, yakni metode invasif dan non invasif.⁷¹

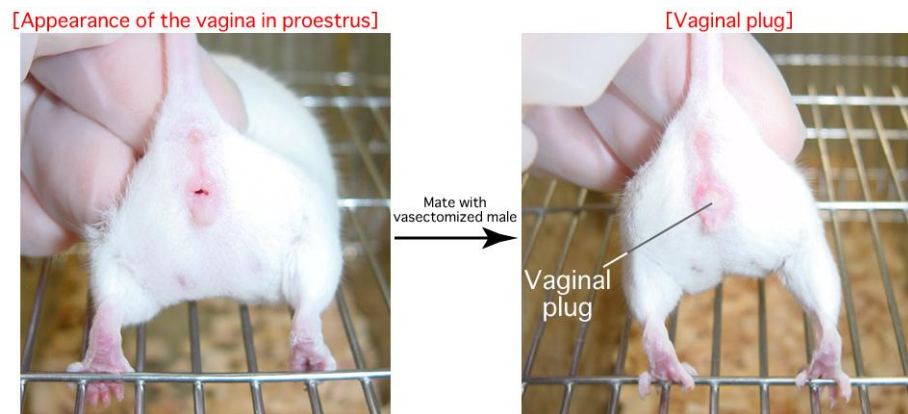
- a. Metode invasif

Metode ini dilakukan dengan eksisi *tuba fallopii* dan *uterine horns* (tempat dimana uterus dan tuba bergabung), lalu dilakukan flushing pada organ yang telah

dieksisi. Media yang telah digunakan untuk flushing selanjutnya akan diperiksa secara mikroskopis untuk mengetahui tahapan perkembangan embrio.⁷¹

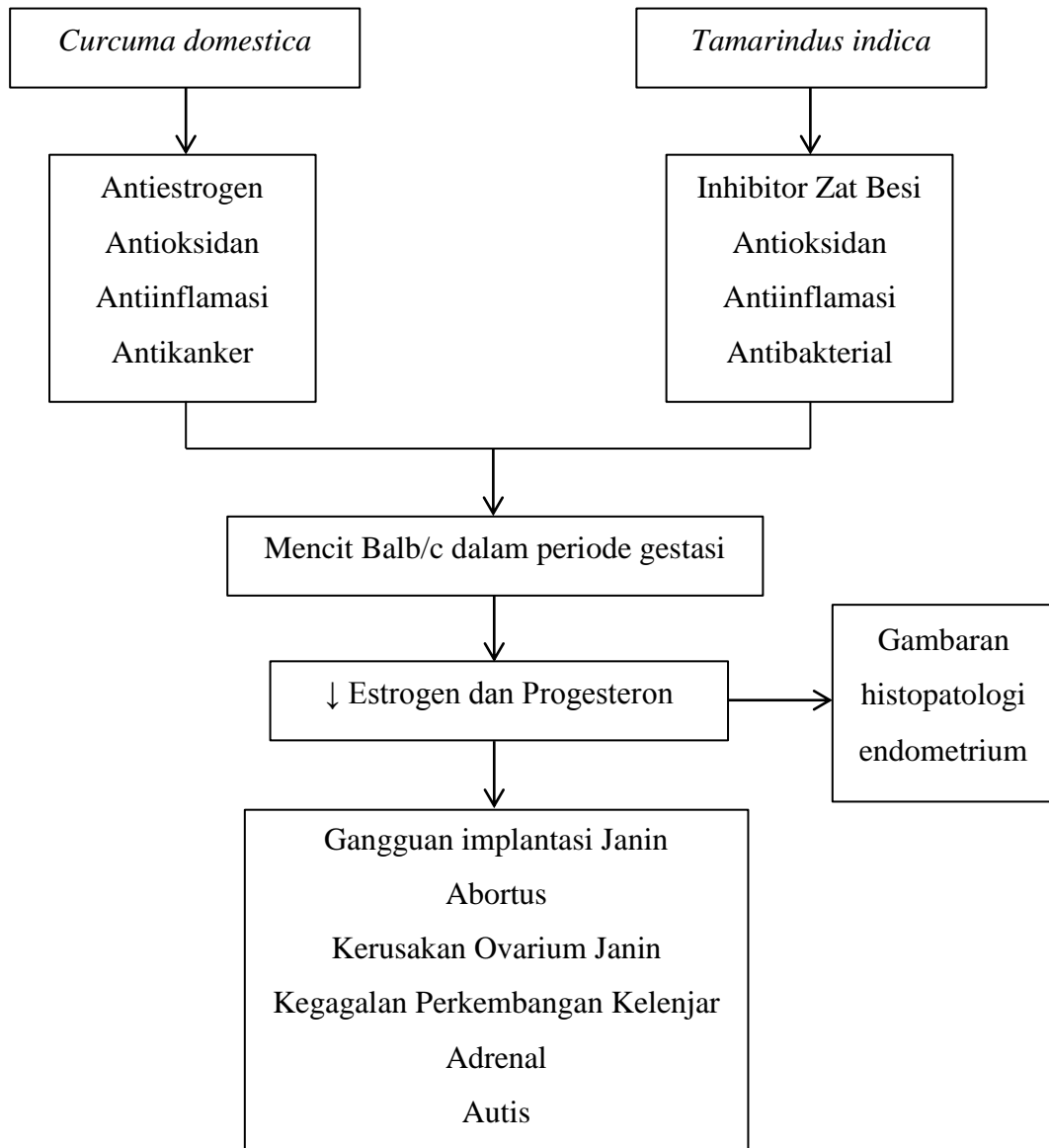
b. Metode non invasif

Metode ini dilakukan dengan cara memeriksa adanya sumbat vagina (vaginal plug). Keberadaan sumbat dikatakan sebagai kehamilan hari perama.⁷¹ Seekor mencit betina dikatakan hamil apabila dalam waktu 8-30 jam setelah dikawinkan terdapat sumbat vagina. Sumbat ini ditemukan pada pencahayaan yang terang.⁷¹



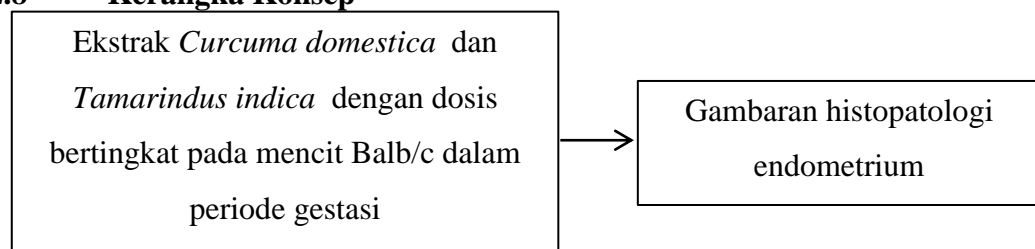
Gambar 10. Vaginal Plug⁷²

2.7 Kerangka Teori



Gambar 11 . Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 12. Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

2.8.1 Hipotesis mayor

Terdapat perubahan gambaran histopatologi endometrium mencit Balb/c dalam periode gestasi pada pemberian ekstrak *Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica* dengan dosis bertingkat.

2.8.2 Hipotesis minor

- a. Gambaran histopatologi endometrium mencit Balb/c pada kelompok yang diberi ekstrak *Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica* per oral dengan dosis I (1.365 mg/kgbb/hari) mulai dari hari ke-8 hingga hari ke-17 periode gestasi akan lebih buruk jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.
- b. Gambaran histopatologi endometrium mencit Balb/c pada kelompok yang diberi ekstrak *Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica* per oral dengan dosis II (4.095 mg/kgbb/hari) mulai dari hari ke-8 hingga hari ke-17 periode gestasi akan lebih buruk jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.
- c. Gambaran histopatologi endometrium mencit Balb/c pada kelompok yang diberikan ekstrak *Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica* per oral dengan dosis III (12.285 mg/kgbb/hari) mulai dari hari ke-8 hingga hari ke-17 periode gestasi akan lebih buruk jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.
- d. Gambaran histopatologi endometrium mencit Balb/c menunjukkan perbedaan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.