

Kajian Mekanisme Estrogenik Kombinasi Ekstrak Kemangi dan Adas melalui Histopat Ovarium dan Uterus

(Estrogenic Mechanism Study of Combination of Basil and Fennel Extract through Ovarian Histopathic and Uterus)

YULIANITA¹, E. MULYATI EFFENDI², TRIASTINURMIATININGSIH²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA Universitas Pakuan

²Program Studi Biologi, Fakultas MIPA Universitas Pakuan

Diterima 29 Januari 2019, Disetujui 20 April 2020

Abstrak: Kombinasi ekstrak etanol 70 % herba kemangi 0,35g/200g BB dan buah adas 0,0725g/200g BB memiliki khasiat estrogenik karena sangat berpengaruh terhadap lama fase estrus, vaskularisasi dan bobot ovarium serta uterus. Tujuan dan target yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah menentukan mekanisme kerja kombinasi herba kemangi dan buah adas yang berkhasiat estrogenik. Parameter yang diamati adalah pemeriksaan histopatologi ovarium dan uterus. Hasil uji histopat pada ovarium dan uterus menunjukkan adanya pengaruh perlakuan terhadap perkembangan folikel pada ovarium dan penebalan dinding uterus. Kesimpulan dari kajian adalah mekanisme estrogenik kombinasi ekstrak herba kemangi dan buah adas terjadi melalui mekanisme genomik, dimana senyawa fitoestrogen pada kedua tanaman melewati membran sel serta berinteraksi dengan reseptor sehingga dapat menimbulkan efek seperti estrogen.

Kata kunci: Herba kemangi, buah adas, estrogenik, histopat, ovarium, uterus.

Abstract: Research on the Estrogenic Mechanism Study of the Combination of Basil Herb (*Ocimum americanum*) and Fennel Fruit (*Foeniculum vulgare*) against the background of research results which showed that the combination of 70% ethanol extract of basil herbs 0.35g / 200g BB and fennel fruit 0.0725g / 200g BB had efficacy estrogenic because it greatly affects the duration of the estrus phase, vascularization and weight of the ovaries and uterus. The aim and target to be achieved from this research is to know the working mechanism of the combination of estrogenic basil and fennel fruit herbs. The parameters observed were histopathological examination of the ovary and uterus. Histopathic test results in the ovary and uterus show the effect of treatment on the development of follicles in the ovary and uterine wall thickening. So it can be concluded that the mechanism of estrogenic combination of basil and fennel fruit extracts occurs through the mechanism of genomics, where phytoestrogen compounds in both plants pass through cell membranes and interact with receptors so that they can produce estrogen-like effects.

Keywords: Basil herb, fennel fruit, estrogenic, histopathic, ovarium, uterus.

* Penulis korespondensi
e-mail: yulianita.susilo@gmail.com

PENDAHULUAN

SIKLUS reproduksi wanita terdiri dari tiga tahap, yaitu tahap *menarche*, menstruasi dan menopause. Tahap *menarche* adalah tahap pertama ketika seorang wanita dikatakan dewasa, ditandai dengan menstruasi pertama dan biasa terjadi pada usia 11-14 tahun, tahap *menarche* ini terjadi selama 1-2 tahun dimana tahap ovulasi belum teratur. Tahap kedua adalah tahap menstruasi, pada tahap ini wanita dikatakan subur dan dapat terjadi pembuahan, kehamilan serta kelahiran. Tahap ini berlangsung antara umur 11 – 50 tahun. Tahap terakhir adalah masa menopause, pada tahap ini wanita sudah tidak mengalami menstruasi dan dapat terjadi antara 40-55 tahun⁽¹⁾.

Tahap reproduksi yang sering kali ditakuti wanita adalah tahap menopause. Pada tahap menopause cadangan sel telur dalam ovarium sudah tidak ada, akibatnya sintesis hormon estrogen oleh folikel-folikel juga tidak berlangsung. Kondisi ini dapat mengakibatkan beberapa efek samping yang akan dirasakan diantaranya penyakit jantung koroner, osteoporosis, kanker, alzheimer dan gangguan hubungan seksual⁽²⁾.

Penanganan yang dapat dilakukan untuk permasalahan di atas adalah dengan terapi sulih hormon atau *Hormone Replacement Therapy* (HRT) dengan menggunakan *ethinyl estradiol*. Hanya saja penggunaan *ethinyl estradiol* sering kali mengakibatkan permasalahan baru berupa efek samping obat seperti mual, muntah, perubahan bobot badan, nyeri payudara, perubahan pola haid dan lain-lain⁽²⁾. Dewasa ini pengobatan menggunakan HRT beralih pada penggunaan obat-obatan asal bahan alam. Ada beberapa tanaman yang secara farmakologi telah terbukti memiliki khasiat estrogenik, diantaranya kemangi (*Ocimum americanum*) dan Adas (*Foeniculum vulgare*).

Efek estrogenik dari kedua tanaman tersebut terjadi karena adanya senyawa fitoestrogen. Terdapat tiga jenis fitoestrogen utama, diantaranya isoflavon, lignan, dan coumestan. Isoflavon terdiri dari genistein, daidzein, dan biochalin A. Lignan terdiri dari enterodiol dan enterolactone. Coumestan terdiri dari coumesterol⁽³⁾. Fitoestrogen dalam tanaman Adas disebabkan senyawa trans-anetol yang tergolong suatu senyawa lignan⁽⁴⁾, sedangkan kemangi memiliki kandungan aktif anetol, boron dan stigmaterol yang dapat merangsang sekresi estrogen, senyawa arginin yang dapat mencegah kemandulan dan senyawa eugenol yang mampu membunuh jamur penyebab keputihan. Selain itu zat stigmaterol dalam kemangi dapat merangsang pematangan sel telur, tannin dan seng dapat mengurangi sekresi cairan vagina, triptofan

yang terkandung di dalam kemangi dapat menunda menopause serta kandungan senyawa boron juga berperan dalam pencegahan pengeroposan tulang⁽⁵⁾.

Hasil penelitian farmakologi terhadap buah adas menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol buah adas pada berbagai dosis menunjukkan adanya perbedaan yang nyata terhadap peningkatan kadar estrogen darah, terutama pada dosis 1,94 g/200g BB⁽⁶⁾. Hasil penelitian terhadap herba kemangi menunjukkan bahwa aktivitas ekstrak etanol 70% herba kemangi dosis 0,8 g/200g BB dapat meningkatkan aktivitas estrogenik tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina pre-menopause dan setara dengan kontrol positif etinil estradiol 9×10^{-3} mg/200gBB⁽⁷⁾.

Buah adas dan kemangi kemudian dikombinasikan untuk meningkatkan efek estrogenik. Hasil penelitiannya, menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak etanol 70 % herba kemangi 0,35 g/ 200 g BB dan buah adas 0,0725 g/ 200g BB, merupakan dosis yang paling efektif dan berpengaruh sangat nyata serta lebih baik daripada kontrol positif dalam meningkatkan lama fase estrus, vaskularisasi ovarium & uterus, serta bobot ovarium dan uterus tikus⁽⁸⁾.

Berdasarkan penelitian kombinasi di atas, informasi mengenai mekanisme kerja estrogenik kombinasi ekstrak herba kemangi dan buah adas belum diketahui secara pasti. Penelitian mengenai mekanisme kerja estrogenik dapat dilakukan dengan pendekatan histopatologi dari organ reproduksi yaitu ovarium dan uterus yang merupakan dua organ reproduksi yang terpengaruh langsung oleh aktifitas fitoestrogen.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Herba kemangi dan buah adas, tikus (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sparque-Dawley* pre-menopause usia 8-9 bulan dengan bobot badan sekitar 200-250 g, Etanol 70% (Bratachem, Indonesia), Pereaksi Uji Fitokimia dan bahan-bahan lainnya.

METODE. Ekstraksi Herba Kemangi dan Buah Adas. Sebanyak 500 g serbuk herba kemangi dan atau buah adas diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan 5 L etanol 70 %. Maserat yang terkumpul dievaporasi dengan menggunakan rotary evaporator pada suhu 30–40° C untuk memperoleh ekstrak kental. Ekstrak kental yang diperoleh dimasukkan ke dalam botol coklat untuk disimpan dalam lemari pendingin⁽⁸⁾.

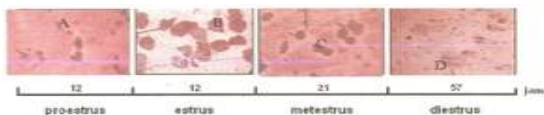
Uji Fitokimia Ekstrak. Uji fitokimia dilakukan secara kualitatif, adapun uji fitokimia yang akan dilakukan adalah: Uji Flavonoid, Uji Alkaloid, Uji Saponin, Uji Kuinon, Uji Steroid-Triterpenoid,

dan Uji Tanin⁽⁹⁾.

Penentuan Mekanisme Estrogenik. Penentuan mekanisme estrogenik dilakukan dengan pengujian histopat pada ovarium dan uterus tikus putih betina galur Sprague dawley pre-menopause dengan usia 8-9 bulan. Perlakuan terdiri dari kontrol positif (etinyl estradiol 9×10^{-3} g/200g BB dalam CMC-Na 0,5 %), kontrol negatif (CMC-Na 0,5 %), dan perlakuan uji (kombinasi ekstrak etanol 70 % herba kemangi 0,35 g/ 200 g BB dan buah adas 0,0725 g/ 200g BB⁽⁸⁾). Langkah kerja terdiri dari 3 tahap:

Tahap pertama, tikus putih diaklimatisasi selama 7 hari dan diamati siklus estrusnya melalui pemeriksaan preparat ulas vagina (*Vagina Smear*) dengan pewarnaan Giemsa, yang dilaksanakan 2 kali setiap 12 jam yaitu pagi dan malam untuk mengamati perubahan-perubahan yang terjadi pada epitel vagina. Periode estrus berlangsung kira-kira 12 jam dan estrus lebih sering terjadi pada malam hari daripada siang hari.

Pemeriksaan preparat ulas vagina untuk menentukan fase siklus reproduksi dilakukan menggunakan mikroskop dengan pembesaran 400x. Penentuan fase siklus reproduksi (Proestrus, estrus, metestrus dan diestrus) dilakukan dengan mengamati ciri khas yang terdapat pada siklus reproduksiseperti terlihat pada Gambar 1⁽¹⁰⁾.

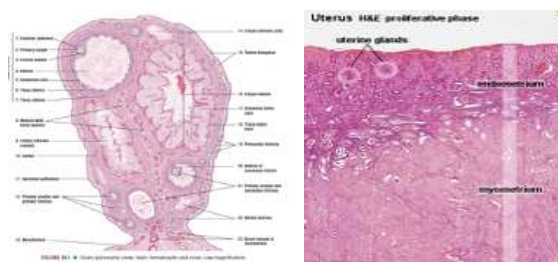


Gambar 1. Fase-fase pada siklus reproduksi tikus⁽¹⁰⁾

Tahap kedua, Pemberian perlakuan dilakukan pada saat tikus mencapai fase estrus, selama 7 hari berturut-turut. Pemeriksaan fase estrus dilakukan setiap hari, dua kali sehari, pagi dan sore hari selama masa perlakuan. Pada hari ke - 8 dilakukan dekapitasi hewan coba tersebut untuk menimbang bobot ovarium dan uterus, mengamati vaskularisasi uterus, mengisolasi dan mengawetkan ovarium dan uterus dengan larutan formalin 10%.

Tahap ketiga, Pembuatan preparat ovarium dan uterus. Jaringan dipotong dan diatur dalam *tissue cassettes*, didehidrasi secara otomatis dengan mesin dehidrasi, dikeringkan dengan mesin vakum, dan diblok dengan cairan parafin, selanjutnya blok tersebut dipotong 3 - 5 μ m dengan mesin mikrotom dan potongan tersebut dilekatkan pada kaca obyek. Setelah itu kaca obyek diwarnai secara manual dengan hematoxilin dan eosin. Pewarnaan tersebut akan memberikan keseimbangan warna biru dan merah dengan jelas pada jaringan, sehingga komponen sel

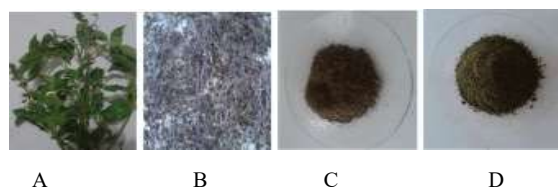
dapat diidentifikasi dengan jelas. Histopat kemudian diamati dengan menggunakan mikroskop. Parameter pengamatan histopat ovarium adalah jumlah folikel primer, sekunder, tersier, *de graft* dan *corpus luteum*. Parameter pengamatan histopat uterus adalah ketebalan endometrium dan jumlah kelenjar uteri. Contoh penampang ovarium dan uterus dapat dilihat pada Gambar 2⁽¹⁰⁾.



Gambar 2. Penampang ovarium dan uterus⁽¹⁰⁾

HASIL DAN PEMBAHASAN

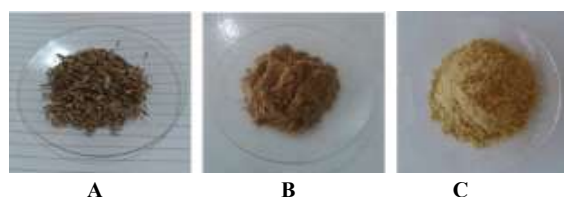
Hasil Ekstraksi. Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol Herba Kemangi. Sebanyak 0,5 kg serbuk herba kemangi diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi, menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:10 menghasilkan 5 L ekstrak encer, kemudian ditambahkan maltodextrin lalu dikeringkan menggunakan vaccum dryer dan menghasilkan ekstrak kering + maltodekstrin sebanyak 413 g. Penambahan maltodekstrin sebelum pengeringan sebanyak 360 g sehingga berat murni ekstrak adalah 53 g. Rendemen herba kemangi yang didapatkan yaitu 10,6 %. Rendemen merupakan parameter standar mutu ekstrak serta penentuan efisiensi ekstraksi. Hasil herba kemangi, serbuk dan ekstrak kering herba kemangi dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. A. Simplisia basah herba kemangi; B. Simplisia kering herba kemangi; C. Serbuk kering herba kemangi; D. Ekstrak kering herba kemangi .

Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Adas. Sebanyak 0,5 kg serbuk buah adas diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:10 menghasilkan

5 L ekstrak encer, kemudian ditambahkan maltodextrin lalu dikeringkan menggunakan *vaccum rotavapor* dan menghasilkan ekstrak kering + maltodextrin sebanyak 45,7 g. Penambahan maltodextrin sebelum pengeringan sebanyak 400 g sehingga berat murni ekstrak adalah 52,7 g. Rendemen buah adas yang didapatkan yaitu 10,54%. Rendemen merupakan parameter standar mutu ekstrak serta penentuan efisiensi ekstraksi. Hasil buah adas, serbuk dan ekstrak kering buah adas dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. A. Simplisia kering buah adas; B. Serbuk kering buah adas; C. Ekstrak kering buah adas.

Hasil Uji Fitokimia. Pengujian fitokimia dilakukan untuk mengetahui senyawa-senyawa yang terkandung pada simplisia dan ekstrak. Keseluruhan uji fitokimia pada simplisia dan ekstrak herba kemangi dan buah adas menunjukkan hasil positif pada semua parameter, yaitu alkaloid, saponin, tannin, flavonoid, steroid dan triterpenoid. seperti terlihat pada Tabel 1.

oleh peningkatan produksi estrogen di dalam tubuh tikus. Fungsi utama estrogen adalah menimbulkan proliferasi sel dan pertumbuhan jaringan organ-organ kelamin serta jaringan lain yang berkaitan dengan reproduksi⁽¹²⁾. Senyawa aktif yang terdapat pada buah adas akan berikatan dengan reseptor estrogen yang ada pada vagina pada saat praestrus, sehingga akan menyebabkan terjadinya proliferasi sel epitel vagina pada fase estrus, yang pada akhirnya menyebabkan kornifikasi sel epitel vagina⁽¹³⁾. Begitupun pada herba kemangi. Hal ini terlihat pada peningkatan lama fase estrus pada tikus yang diberikan kombinasi ekstrak herba kemangi dan buah adas.

Hasil Pengamatan Bobot serta Vaskularisasi Ovarium dan Uterus. Hasil Pengamatan Bobot Ovarium dan Uterus. Hasil pengujian ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas terhadap peningkatan bobot ovarium dan uterus dilakukan setelah terjadinya estrus hingga estrus berikutnya. Pengujian ini dilakukan dengan cara menimbang ovarium dan uterus tikus. Bobot ovarium dan uterus dari perlakuan adalah $1,3 \pm 0,07$ g, kontrol positif adalah $1,08 \pm 0,15$ g sedangkan pada kontrol negatif adalah $0,6 \pm 0$. Hasil pengujian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas memberikan pengaruh terhadap peningkatan bobot ovarium dan uterus tikus.

Tabel 1. Hasil uji fitokimia pada simplisia dan ekstrak.

Senyawa Fitokimia	Herba Kemangi		Buah Adas	
	Simplisia	Ekstrak	Simplisia	Ekstrak
Alkaloid	+	+	+	+
Saponin	+	+	+	+
Tanin	+	+	+	+
Flavonoid	+	+	+	+
Steroid	-	-	-	-
Triterpenoid	+	+	+	+

Hasil Pengamatan Siklus Estrus. Siklus estrus terdiri dari proestrus (12 jam), estrus (12 jam), metestrus (21 jam) dan diestrus (57 jam) yang keseluruhan berjumlah 4-5 hari^(10,11). Pengujian ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas terhadap lama fase estrus dilakukan setiap 12 jam sekali dengan mengamati sel-sel yang ditemukan dalam apusan vagina secara mikroskopik. Hasil pengujian menunjukkan bahwa lama fase estrus dari perlakuan adalah $173,5 \pm 1,5$ jam, hasil ini berbeda nyata terhadap fase estrus kontrol positif dengan lama fase estrus $147 \pm 2,24$ jam dan fase estrus kontrol negatif dengan lama fase estrus $102,5 \pm 5,17$ jam.

Peningkatan lama fase estrus ini dipengaruhi

Tingginya bobot ovarium dan uterus tikus diduga karena senyawa estrogenik dalam herba kemangi dan buah adas yang mampu berikatan dengan reseptor estrogen pada ovarium. Ikatan estrogen dengan reseptor estrogen ini akan mengaktifasi sel dan menginduksi produksi dan proliferasi sel-sel ovarium sehingga menyebabkan penambahan jumlah dan perkembangan sel dalam ovarium yang akan meningkatkan masa ovarium. Penambahan bobot ovarium diperkirakan berasal dari penambahan sel-sel mesenkim dan sel-sel folikular ovarium disertai dengan peningkatan kadar cairan dalam ovarium, cairan ini berupa transudat dari serum dan mukopolisakarida yang disekresikan oleh sel-sel granulosa⁽¹³⁾. Selain itu pada tikus yang sedang

estrus terdapat akumulasi cairan di dalam lumen uterus yang akan meningkatkan berat basah organ⁽¹⁰⁾.

Hasil Pengamatan Vaskularisasi Uterus.

Pengamatan terhadap vaskularisasi organ reproduksi (ovarium dan uterus) tikus menggunakan metode skoring yang dapat dilihat dari perbedaan warna mukosa ovarium dan uterus (Gambar 5).



Skor 1 Skor 2 Skor 3
Gambar 5. Penampang ovarium dan uterus pada fase estrus tikus.

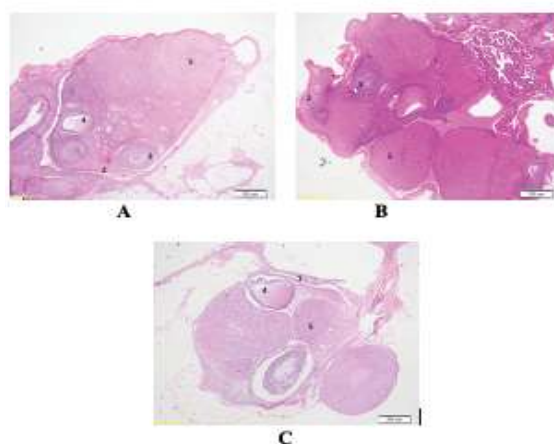
Pemberian kombinasi ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas mempengaruhi warna pada mukosa uterus dan ovarium tikus. Data skor warna vaskularisasi ovarium dan uterus pada perlakuan adalah $2,75 \pm 0,43$; kontrol positif $2,25 \pm 0,43$ sedangkan skor untuk kontrol negatif $1,0 \pm 0$. Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas memberikan pengaruh terhadap vaskularisasi ovarium dan uterus tikus.

Vaskularisasi organ reproduksi ini disebabkan oleh aktifitas pembuluh darah yang berada didalamnya. Peningkatan aktifitas pembuluh darah ini disebabkan karena adanya pengaruh tidak langsung dari senyawa aktif yang diberikan kepada tikus. Senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas akan mempengaruhi secara tidak langsung dalam meningkatkan estrogen pada ovarium. Pada siklus ovarium terdapat dua fase yaitu fase folikular dan fase luteal. Fase proestrus dan estrus disebut fase folikular sedangkan fase metestrus dan diestrus disebut fase luteal. Pada fase folikular kadar estrogen yang tinggi menyebabkan vaskularisasi tinggi pada uterus. Estrogen juga menyebabkan uterus mengalami pembesaran dan menggelembung akibat akumulasi cairan⁽¹⁴⁾. Pada saat estrus terjadi peningkatan tekanan darah dalam kapiler yang menyelimuti organ reproduksi, terutama pada ovarium dan uterus serta terdapat pelebaran pembuluh darah yang mengakibatkan terjadinya penambahan bobot ovarium dan uterus⁽¹⁵⁾.

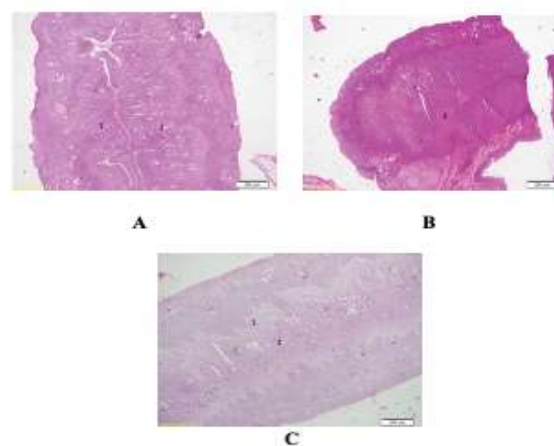
Hasil Pengamatan Histopat Ovarium dan Uterus. Pengamatan pada histopat organ ovarium terdiri dari pengamatan mikroskopik terhadap jumlah folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, folikel *De Graaf* dan *Corpus Luteum*. Sedangkan pengamatan histopat organ uterus dilihat dari ketebalan endometrium dan jumlah kelenjar uteri.

Hasil pengamatan histopat organ ovarium dapat dilihat pada Gambar 6 sedangkan pengamatan histopat uterus dapat dilihat pada Gambar 7. Hasil pengamatan histopat ovarium menunjukkan perlakuan kombinasi ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas berpengaruh terhadap perkembangan folikel pada ovarium dibandingkan dengan kontrol positif dan negatifnya. Perkembangan Folikel di dalam ovarium pada perlakuan uji dan kontrol positif memiliki jumlah lebih banyak pada semua pengamatan yaitu pada jumlah folikel sekunder, folikel sekunder, folikel tersier, folikel *de graaf* dibandingkan dengan kontrol negatifnya (Tabel 2).

Perkembangan folikel ovarium dipengaruhi oleh hormon estrogen. Estrogen terutama dihasilkan



Gambar 6. Histopat ovarium pembesaran 40x; A. Kontrol positif, B. kontrol negatif, C. perlakuan uji. Keterangan: 1. Folikel Primer; 2. Folikel Sekunder; 3. Folikel Tersier; 4. Folikel De Graaf; 5. Corpus Luteum.



Gambar 7. Histopat Uterus pembesaran 40x; A. Kontrol Positif, B. Kontrol Negatif, C. Perlakuan Uji. Keterangan: 1. Ketebalan Endometrium; 2. Kelenjar Uteri

Tabel 2. Hasil pengamatan perkembangan folikel ovarium.

Perlakuan	Jumlah Sel Folikel				Jumlah <i>Corpus Luteum</i> (5)
	Primer (1)	Sekunder (2)	Tertier (3)	<i>De Graft</i> (4)	
Kontrol +	10	8	4	-	20
Kontrol -	8	8	-	-	7
Perlakuan Uji	30	16	13	1	20

Keterangan angka pada tabel digunakan untuk petunjuk pada gambar histopat

oleh sel-sel granulosa yang mengubah androgen yang dihasilkan oleh sel-sel teka interna menjadi estrogen. Pertumbuhan dan pemasakan folikel ovarium dan sekresi estrogen dikendalikan oleh hormon gonadotropin hipofisis yaitu FSH dan LH. Sekresi estrogen oleh ovarium memicu pelepasan LH untuk ovulasi pada masa estrus. LH merangsang pembentukan korpus luteum. Sedangkan estrogen mempengaruhi sekresi hormon gonadotropin hipofisis melalui efek umpan balik pada hipotalamus⁽¹⁶⁾.

Senyawa fitoestrogen pada kedua tanaman bekerja melalui mekanisme genomik, dimana senyawa fitoestrogen melewati membran sel serta berinteraksi dengan reseptor sehingga dapat menimbulkan efek seperti estrogen. Perkembangan folikel ovarium yang tertekan membuktikan bahwa fitoestrogen berikatan dengan reseptor estrogen sehingga biosintesis estrogen alami tubuh menjadi tertekan. Fitoestrogen yang merupakan kompetitor untuk reseptor estrogen menyebabkan estrogen alami tidak dapat berikatan dengan reseptornya sehingga jumlah estrogen bebas meningkat. Hal ini menimbulkan *feedback* negatif terhadap regulasi hormon estrogen, sehingga produksi estrogen akan tertekan⁽¹⁶⁾.

Hasil pengamatan histopat uterus menunjukkan perlakuan kombinasi ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas berpengaruh terhadap tebal endometrium dan jumlah kelenjar uteri dibandingkan dengan kontrol positif dan negatifnya. Pengamatan ketebalan endometrium pada perlakuan uji dan kontrol positif lebih besar dibandingkan dengan kontrol negatifnya begitu pula pada parameter jumlah kelenjar uteri (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil pengamatan ketebalan endometrium uterus dan kelenjar uteri.

Perlakuan	(1)	(2)
	Ketebalan Endometrium (μm)	Jumlah Kelenjar Uteri
Kontrol +	454,2	18
Kontrol -	172,6	0
Perlakuan Uji	389,2	18

Keterangan angka pada tabel digunakan untuk petunjuk pada gambar histopat

Lapisan endometrium merupakan lapisan yang responsif terhadap perubahan hormon reproduksi, sehingga perubahan lapisan ini bervariasi sepanjang siklus estrus dan dapat dijadikan indikator terjadinya fluktuasi hormon. Bertambah tebalnya endometrium terjadi karena diasumsikan penambahan fitoestrogen dari kombinasi ekstrak herba kemangi dan buah adas. Fitoestrogen tersebut mempengaruhi konsentrasi estradiol yang berikatan dengan albumin maupun globulin dalam darah untuk ditransportasikan ke seluruh tubuh⁽¹⁷⁾. Fitoestrogen berikatan pada RE α stoma yang kemudian akan mengaktifkan faktor parakrin untuk menginduksi mitosis sel-sel epitel. Faktor parakrin berupa *epidermal growth factor* (EGF) akan teraktivasi oleh ikatan reseptor tirosin kinase yang terdapat pada epitel. Mitosis yang terjadi pada setiap sel epitel kemudian akan menyebabkan epitel tersebut berproliferasi sampai batas optimum, dan dapat dilihat pada ketebalan epitel yang semakin meningkat⁽¹⁸⁾.

SIMPULAN

Pemberian kombinasi ekstrak adas dan kemangi berpengaruh terhadap perkembangan folikel pada ovarium dan penebalan dinding uterus dengan mekanisme genomik, dimana senyawa fitoestrogen pada kedua tanaman melewati membran sel serta berinteraksi dengan reseptor sehingga dapat menimbulkan efek seperti estrogen.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada LPPM Universitas Pakuan atas bantuan biaya penelitian Tahun Anggaran 2018-2019.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pudiastuti RD. Tiga Fase Penting pada Wanita (*menarche*, menstruasi dan menopause). Jakarta: PT Elex Media Komputindo; 2012.
2. Suparni IE dan Astutik RY. Menopause Masalah dan

- Penangannya. Yogyakarta: Deepublish; 2016.
3. Biben HA. Fitoestrogen: Khasiat terhadap Sistem reproduksi, non reproduksi dan keamanan penggunaannya disampaikan pada Seminar Ilmiah Nasional Estrogen sebagai Sumber Hormon Alami, Bandung 31 Maret 2012.
 4. European Medicines Agency Evaluation of Medicines [EMA] for Human Use. Assessment report on *Foeniculum vulgare* Miller. London: European Medicine Agency; 2008.
 5. Pandey G and Madhuri S. Pharmacological activities of *Ocimum sanctum*: a review. International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research; 2010.5(1):61-6.
 6. Maheshwari H, Astuti P dan Effendi M. Kajian khasiat estrogenik ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum Vulgare* Mill.) pada tikus putih betina. Penelitian Fundamental, Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat IPB Bogor. 2009.
 7. Effendi EM, Maheshwari H dan Indra MLM. Uji aktivitas estrogenik ekstrak etanol 70% herba kemangi (*Ocimum americanum*. L.) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina pre-menopause. Jurnal Fitofarmaka; 2011.1(1):1-6.
 8. Effendi EM, Maheshwari H dan Husna M. Potensi estrogenik kombinasi ekstrak etanol 70% herba kemangi (*Ocimum americanum*. L.) dan buah adas (*Foeniculum Vulgare* Mill.) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina Pre-Menopause. Jurnal Ekologia ; 2015.15(2):21-32.
 9. Hanani E. Analisis Fitokimia. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2014
 10. Hafez. Atlas of Human Reproduction: By Scanning Electron Microscopy. USA: Mtp. Press; 2012.
 11. Syamsudin dan Darmono. Buku Ajar Farmakologi Eksperimental. Jakarta: UI Press; 2011.
 12. Mutschler E. Dinamika Obat Edisi ke-5. Penerjemah Mathilda dan Anna. Bandung: ITB Press; 1991.
 13. Setiawan M. Nutrisi kedelai pada obesitas dan dismetabolik sindrom. Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga. 2010;6(2):1-8.
 14. Dusza L, Ciersezco R, Skarzinski DJ, Nogowski L, Opalka M. et.al. Mechanism of phytoestrogen action in reproductive processes of mamals and bird. The Society for Biology of Reproduction. 2006;6(1): 151-73.
 15. Dellmann HD dan Brown EM. Buku Teks Histologi Veteriner II. Edisi 3. Alih bahasa : R. Hartono. Jakarta: UI Press; 1992.
 16. Mardiaty SM dan Sitaswi AJ. Korelasi jumlah folikel ovarium dengan konsentrasi hormon estrogen mencit (*Mus musculus*) setelah konsumsi harian tepung kedelai selama 40 hari. Buletin Anatomi dan Fisiologi. 2008;16(2):54-9.
 17. Nurulita E, Prihatin J, Anam K, Octavia FARH. Perubahan kadar estradiol dan histologi mencit betina dengan induksi progesteron sintetik. Biosfera. 2107; 34(3):12-9.
 18. Nurlita E, Prihatin J. Kontrasepsi oral: jenis, fisiologi dan pengaruhnya pada Rahim. Jember: UPT Penerbit Universitas Jember; 2017.