

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Menopause

Wirakusumah (2003) mengatakan bahwa menopause terbagi menjadi 4 tahap yaitu: pra-menopause, peri-menopause, menopause dan post-menopause.

1. Pra-menopause adalah keseluruhan waktu ketika siklus menstruasi berjalan normal hingga terjadi perubahan-perubahan yang menandakan mulai mendekatnya masa menopause di mana kadar hormon mulai berubah yang menyebabkan perubahan dalam siklus menstruasi.
2. Peri-menopause merupakan masa transisi menuju menopause yang meliputi beberapa tahun sebelum menopause benar-benar berhenti yang biasanya ditandai dengan gejala-gejala seperti perdarahan yang tidak teratur, arus panas pada bagian atas tubuh (*hotflush*), menstruasi yang lebih banyak dari biasanya atau menstruasi yang lebih sedikit dari biasanya. Pada masa ini reduksi estrogen mulai berkurang dan fungsi ovarium juga mulai menurun dan akhirnya berhenti, serta terjadi penurunan fungsi pada organ tubuh terutama otak, tulang dan sistem saraf.
3. Menopause terjadi ketika menstruasi terakhir sampai satu tahun tidak mendapat menstruasi. Memasuki masa menopause seringkali ditandai dengan menstruasi yang berkurang secara bertahap dan estrogen yang diproduksi semakin sedikit. Namun ada juga yang memasuki masa menopause secara tiba-tiba di mana siklus menstruasi langsung berhenti.

4. Post-menopause diperkirakan terjadi dalam waktu 3 sampai 5 tahun setelah menstruasi terakhir.

Pada masa menopause terjadi perubahan hormon yaitu hormon estrogen dan progesteron yang kadarnya semakin berkurang. Terhentinya menstruasi mengakibatkan kadar hormon yang turun naik sehingga mengganggu keseimbangan tubuh. Terdapat dua faktor yang berperan, yaitu folikel yang matang sangat sedikit dan produksi sel telur berkurang sehingga tidak terjadi ovulasi. Karena tidak ada sel telur yang matang dalam folikel, folikel tidak dapat melepaskan telur yang akan melekat pada korpus luteum. Bila ovulasi tidak terjadi, tidak akan ada progesteron yang dikeluarkan oleh korpus luteum pada waktu paruh kedua siklus. Ini berarti estrogen akan terus membentuk lapisan uterus tanpa diimbangi oleh efek dari progesteron dan ini akan mengakibatkan haid yang berat di luar yang biasanya. Yang kedua, gagalnya ovarium mengeluarkan sel telur yang matang akan menyebabkan kadar estrogen turun menjadi sangat rendah sehingga lapisan uterus tidak terstimulasi untuk menyiapkan tempat melekatnya sel telur yang akan dibuahi sehingga menstruasi tidak terjadi. Ketika kadar estrogen dan progesteron menurun, kelenjar hipotalamus dan kelenjar pituitari berusaha untuk mengoreksi keadaan dengan menaikkan produksi FSH dan LH untuk menstimulasi ovarium melakukan fungsi normalnya. Bila ovarium tidak mampu mematangkan folikel dalam setiap siklus, maka kadar FSH dan LH yang tinggi akan mengganggu operasi normal dari sistem tubuh lainnya seperti: metabolisme dan keadaan tulang (Wirakusumah, 2003). Penurunan drastis kadar hormon estrogen dan

progesteron pada sebagian wanita akan mempengaruhi berbagai perubahan fisik dan kondisi psikis yang sangat individual, ada yang mengalami dan ada juga yang tidak. Menurut Guyton (1997) perubahan fisik yang umum dialami oleh wanita menopause diantaranya adalah penurunan kekuatan dan kalsifikasi tulang di seluruh bagian tubuh, sedangkan perubahan kondisi psikis seringkali menimbulkan perasaan tertekan, depresi, *dyspnea*, cemas, dan mudah marah. Menurut Wirakusumah (2003) perubahan fisik yang dialami oleh wanita menopause antara lain: kulit mengendur, *inkontinensia* (gangguan kontrol berkemih), jantung berdebar-debar saat beraktivitas, *hot flush* (peningkatan suhu tubuh secara tiba-tiba), sakit kepala, dan mudah lupa.

B. Osteoporosis

Osteoporosis adalah suatu keadaan dimana tulang menjadi tipis dan rapuh sehingga beresiko terjadinya *fraktur* atau patah. Osteoporosis tidak menunjukkan gejala awal dan tidak terdiagnosa hingga patah tulang itu terjadi (Lane, 1999). Angka kejadian osteoporosis pada wanita lebih tinggi dibanding laki-laki (Samil, 1994).

Dalam jangka panjang, rendahnya hormon estrogen akan menyebabkan berkurangnya aktivitas osteoblastik, berkurangnya matriks pada tulang dan berkurangnya deposit kalsium dan fosfor yang akan menjadi ancaman osteoporosis (pengeroposan tulang) yang membuat tulang mudah patah terutama pada tulang vertebra sedangkan aktivitas osteoklastik terus terjadi (Guyton, 1997).

Berkurangnya kadar estrogen akan mengganggu penyerapan kalsium yang diperlukan dalam pembentukan tulang dan mempertahankan massa tulang sehingga menyebabkan tulang menjadi tipis dan mudah patah. Dengan pemberian estrogen maka akan terjadi peningkatan penyerapan kalsium dari usus dan mengurangi kehilangan kalsium dari ginjal (Samil, 1994).

Kalsium dalam tulang terdiri dari 2 tipe yaitu cadangan kalsium yang dapat mengalami pertukaran dengan cepat dan cadangan kalsium yang jumlahnya cukup banyak dan stabil yang mengalami pertukaran secara lambat. Terdapat 2 sistem homeostatik yang independen, mempengaruhi kalsium dalam tulang yaitu: sistem yang mengatur kalsium plasma, dalam sistem operasinya sekitar 500 mmol kalsium bergerak masuk dan keluar dari cairan ekstrasel dan tulang (sistem yang mudah dipertukarkan). Sistem yang selanjutnya adalah sistem yang berperan pada remodeling tulang melalui resorpsi dan deposisi tulang yang konstan. Namun, hanya 7,5 mmol/hari kalsium tulang yang mengalami pertukaran, baik pertukaran yang terjadi antar plasma maupun pertukaran cadangan stabil. Sejumlah besar kalsium akan disaring di ginjal, namun hanya 98-99% kalsium yang disaring akan diserap kembali. Sekitar 60% reabsorpsi terjadi di tubulus proksimalis dan sisanya di pars asenden lengkung Henle dan tubulus distalis (Ganong, 2008).

Ketika tingkat estrogen turun, siklus remodeling tulang berubah dan pengurangan jaringan tulang dimulai. Salah satu fungsi estrogen adalah mempertahankan tingkat remodeling tulang yang normal, ketika tingkat

estrogen turun, tingkat resorpsi tulang menjadi lebih tinggi daripada formasi tulang yang mengakibatkan berkurangnya masa tulang (Lane, 1999).

Pengaruh osteoporosis pada wanita pasca-menopause sekitar 75% mengalami patah tulang belakang yang 50% nya mengalami patah tulang pinggul. Kejadian ini diyakini karena berkurangnya masa tulang yang disertai atau diawali saat menopause. Osteoporosis dibedakan menjadi tipe I dan tipe II. Osteoporosis tipe I (*postmenopausal osteoporosis*) adalah berkurangnya masa tulang karena defisiensi estrogen sehingga menimbulkan osteoporosis. Osteoporosis tipe II (*age-related osteoporosis*) adalah osteoporosis yang terjadi karena penuaan dan dialami pria dan wanita setelah usia 70 tahun (Lane, 1999).

C. Terapi Penggantian Hormon

Kadar estrogen yang terus menurun bisa diatasi dengan terapi penggantian estrogen dari luar tubuh yaitu *Hormon Replacement Therapy* (HRT). Terapi hormon yang hanya menggunakan estrogen adalah ERT (*Estrogen Replacement Therapy*), terapi ini biasanya diberikan pada wanita yang pernah menjalani pengangkatan rahim (*histerektomi*). Terapi yang banyak digunakan saat ini adalah terapi kombinasi estrogen dan progesteron, yang berasal dari bahan sintesis ataupun dari bahan alami, terapi kombinasi ini dikenal dengan *Hormon Replacement Therapy* (HRT) yang biasa diberikan pada wanita yang masih memiliki rahim. Sisi positif dari terapi penggantian hormon yaitu: terhindar dari resiko osteoporosis, menurunkan resiko penyakit jantung, mengurangi keluhan *hot flush*, menstabilkan emosi, dan menaikkan libido.

Namun, terapi penggantian hormon dapat meningkatkan resiko kanker. Terapi ERT lebih beresiko menyebabkan kanker daripada terapi HRT (Lane, 1999).

Resiko kanker yang membayangi pengguna terapi penggantian hormon menjadikan suatu keharusan untuk menggunakan terapi alternatif penggantian estrogen alami yang bisa meminimalisir resiko osteoporosis tanpa mengakibatkan kanker. Cara yang aman untuk memperoleh estrogen dari luar yaitu dengan mengkonsumsi bahan makanan atau minuman alami yang mengandung fitoestrogen (Wirakusumah, 2003).

Fitoestrogen atau *phytoestrogen* berasal dari kata *phyto* yang berarti tanaman dan *estrogen* yang merupakan hormon alami pada wanita yang mempengaruhi organ reproduksi. Jadi fitoestrogen adalah senyawa alami dari tanaman yang mampu mempengaruhi aktivitas estrogenik tubuh. Secara kimiawi, senyawa fitoestrogenik tidak identik dengan hormon estrogen dalam tubuh. Namun, senyawa fitoestrogen dapat mengisi kekosongan estrogen dan menghasilkan efek estrogenik yang mirip dengan estrogen dalam tubuh (Lukitaningsih, 2012).

D. Biji labu kuning (*Cucurbita moschata* Durh.)

Klasifikasi Tumbuhan *Cucurbita moschata* Durh. adalah :

Divisio	: Spermatophyta
Sub Divisio	: Angiospermae
Classis	: Dicotyledonae
Ordo	: Cucurbitales
Famili	: Cucurbitaceae

Genus : Cucurbita

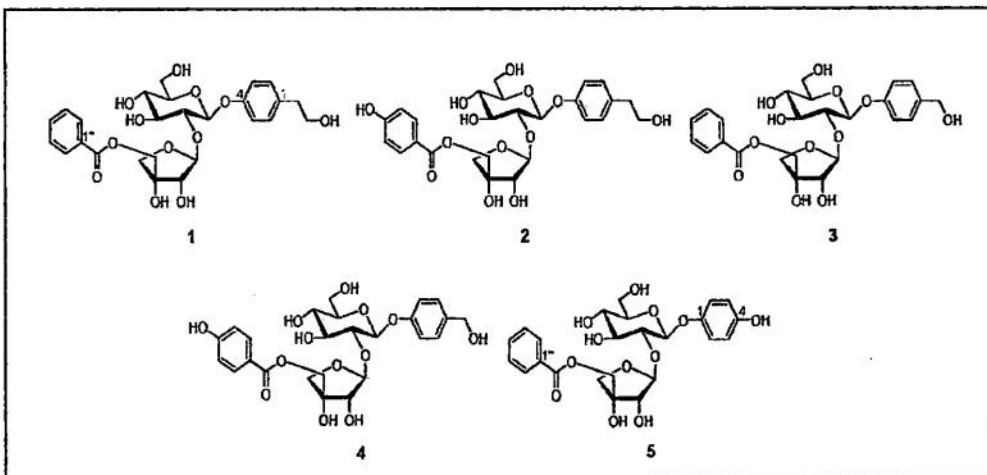
Spesies : Cucurbita moschata Durch

Tanaman labu kuning (*Cucurbita moschata*) ini tumbuh di semak, merambat, panjang sekitar 25 m. Batang berkayu lunak, segi lima, berambut, panjang sekitar 25 cm, hijau muda. Daun tunggal, bulat, bertangkai, tangkai berlubang, ujung runcing, tepi berombak, pangkal membulat, berbulu panjang 7-35 cm, lebar 6-30 cm, beralur, pertulangan menyirip, hijau, bunga tunggal, di ketiak daun, bentuk corong, panjang sekitar 15 cm, kuning, kelopak bentuk lonceng, mahkota bentuk corong, berbulu, beralur (Hutapea *et al.*, 1994).

Pada beberapa penelitian yang disimpulkan oleh Amin dan Thakur (2013) adalah *Cucurbita mixta* (*Pumpkin*) mengandung oksalat, nitrat, asam lemak oleat, asam linoleat, palmitat, asam stearat, fitosterol, selenium, zink, kalsium, tembaga, magnesium, besi, mangan, fosfor, kalium, pektin, protein, dan vitamin E. Mineral dalam biji labu baik untuk mencegah pengeroposan serta mempertahankan kepadatan tulang. Hayati (2012) mengatakan bahwa biji labu kuning mengandung unsur mineral seng (Zn) yang sangat penting bagi organ kesehatan reproduksi. Latief (2013) mengatakan bahwa biji labu kuning mengandung alkaloid, saponin, steroid (triterpenoid), kukurbitasin, fitosterin, lesitin, resin, dan stearin.

Pada tahun 2005, lima senyawa glikosida fenolik baru *cucurbitosides* A—E (1—5), diisolasi dari biji *Cucurbita moschata* yaitu 2-(4-hidroksi) feniletanol 4-O-(5-O-benzoil)- β -D-apiofuranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glukopiranosid (1), 2-(4-hidroksifenil)-etanol 4-O-[5-O-(4-hidroksi)benzoil]- β -D-apiofuranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glukopiranosid (2), 4-hidroksibenzilalkohol-4-O-(5-O-benzoil)- β -D-

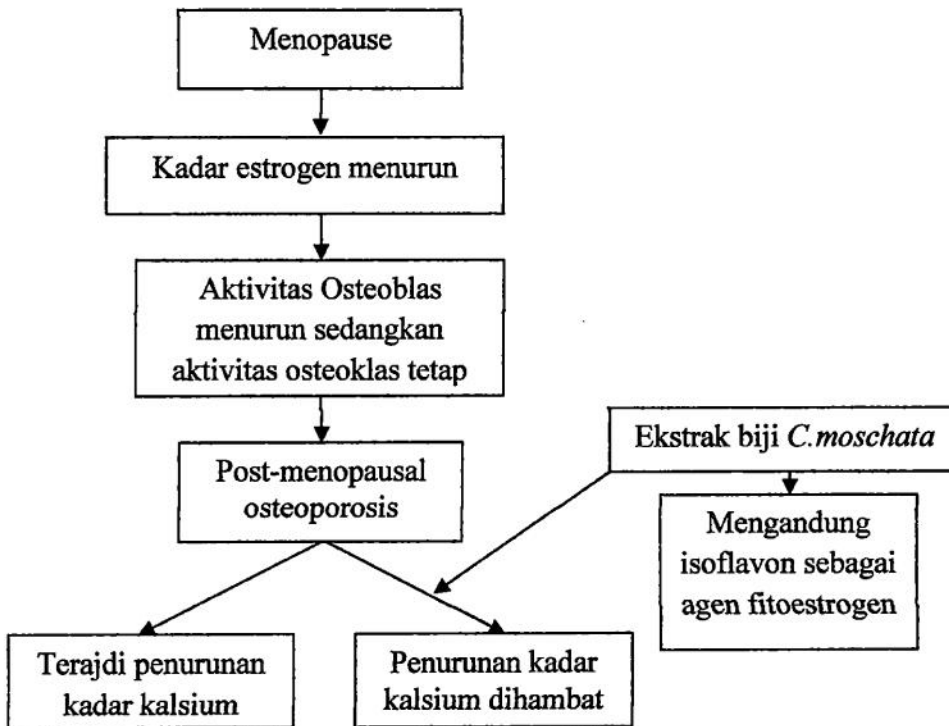
apiofuranosil (1→2)-β-D-glukopiranosid (3), 4-hidroksibenzilalkohol-4-O-[5-O-(4-hidroksi)benzoil]-β-D-apiofuranosil-(1→2)-β-D-glukopiranosid (4) dan 4-hidroksifenil-5-O-benzoyl-β-D-apiofuranosil-(1→2)-β-D-glukopiranosid (5) (Koike *et al.*, 2005).



Gambar 1. Struktur Glikosida Fenolik *Cucurbitosides* yang Diisolasi dari Biji *Cucurbita moschata*
Sumber : (Koike *et al.*, 2005).

Li *et al.*, (2009) mengemukakan bahwa ada dua senyawa glikosida fenolik telah diisolasi dari biji *Cucurbita moschata* yaitu (2-hidroksi)fenilkarbinil-5-O-benzoyl-beta-D-apiofuranosil-(1→2)-beta-D-glukopiranosid dan 4-beta-D-(glukopiranosil hidroksimetil)-fenil-5-O-benzoyl-beta-D-apiofuranosil(1→2)-beta-D-glukopiranosid. Li *et al.*, (2009) juga mengemukakan bahwa ada senyawa glikosida fenolik yang baru ditemukan yaitu fenilkarbinil-5-O-(4-hidroksi) benzoil-beta-D-apiofuranosil(1→2)-16 beta-D-glukopiranosid selain 1-O-benzil[5-O-benzoyl-beta-D-apiofuranosil (1→2)]-beta-D-glukopiranosid 2, *cucurbitosid* C 3 dan A 4. Senyawa glikosida fenolik dalam biji *C. moschata* ini termasuk dalam golongan isoflavon.

E. Kerangka Konsep



Pada masa menopause terjadi penurunan kadar estrogen. Kadar estrogen yang rendah menyebabkan berkurangnya aktivitas osteoblas (aktivitas pembentukan tulang), sedangkan aktivitas osteoklas (pengurangan masa tulang) terus terjadi. Kejadian ini memicu terjadinya osteoporosis atau pengeroposan tulang. Estrogen memiliki peran penting dalam peningkatan penyerapan kalsium di usus dan mengurangi kehilangan kalsium di ginjal sehingga kadar estrogen perlu dinaikkan untuk menghambat turunnya kadar kalsium yang merupakan salah satu unsur dalam tulang sehingga angka kejadian osteoporosis dapat dikurangi. Kandungan mineral seperti kalsium, fosfor dan zink dapat mempertahankan kepadatan tulang dan mencegah

osteoporosis. Kalsium dalam tulang dapat dipertahankan dengan cara meningkatkan penyerapannya dalam usus dan mengurangi ekskresinya pada ginjal dengan bantuan estrogen, estrogen dalam tubuh diperoleh dengan mengkonsumsi fitoestrogen. Isoflavon, coumestan dan lignan diklasifikasikan ke dalam senyawa fitoestrogenik. Isoflavon yang terkandung dalam biji labu kuning berperan sebagai fitoestrogen yang dapat berikatan dengan reseptor estrogen sehingga dapat mengisi kekurangan estrogen dalam tubuh.

F. Hipotesis

Pemberian ekstrak *Cucurbita moschata* Durh. dapat menghambat penurunan kadar kalsium pada tulang tikus ovariektomi sehingga kadar kalsium dalam tulang dapat dipertahankan.