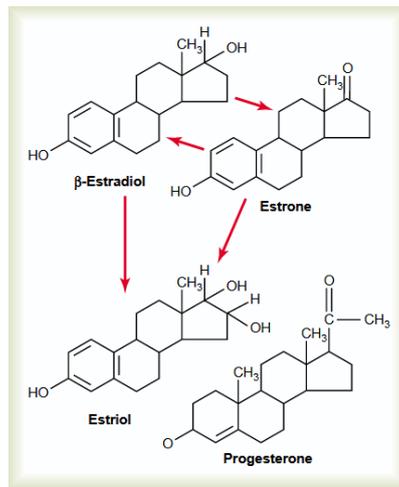


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Estrogen



Gambar 1. Struktur kimia estrogen

Estrogen merupakan hormon seks steroid yang disintesis di dalam ovarium terutama dari kolestrol yang berasal dari darah dan diperoleh dari asetil koenzim A dalam jumlah yang kecil. Estrogen yang terdapat di dalam plasma wanita terdiri dari tiga yaitu β -*estradiol*, *estron* dan *estriol*. β -*estradiol* merupakan estrogen utama yang disekresi oleh ovarium (Guyton dan Hall, 2006). Estrogen berfungsi untuk merangsang pertumbuhan dan perkembangan organ seks pada perempuan yaitu payudara, rambut kemaluan dan lekuk tubuh. Fungsi lain dari estrogen adalah mengatur siklus menstruasi, menjaga elastisitas dan kondisi dari dinding vagina. Estrogen memiliki dua reseptor estrogen yang dikenal sebagai reseptor estrogen alpha

(ER - α) dan estrogen reseptor beta (ER - β) yang mengandung DNA-binding dan hormone-binding. Estrogen akan masuk ke dalam sel, tapi sel yang merespon hanya yang mengandung reseptor estrogen (Beshay, 2013).

Perempuan yang telah memasuki masa pubertas akan mengalami menstruasi yang menyebabkan level estrogen pada tubuh naik turun sesuai dengan siklus menstruasi. Level hormon saat awal siklus menstruasi sangat rendah, sehingga ketika hypothalamus menangkap sinyal bahwa level estrogen rendah maka kelenjar tersebut merangsang ovarium untuk menghasilkan lebih banyak estrogen. Perempuan dengan usia lanjut akan mengalami menopause yang dapat mempengaruhi terjadinya ketidakseimbangan hormon sehingga terjadi defisiensi estrogen dalam tubuh. Perawatan kanker dan adanya penyakit tertentu juga dapat menyebabkan ketidakseimbangan hormon dalam tubuh (Manurung dkk, 2017).

Defisiensi estrogen yang terjadi pada perempuan seringkali menimbulkan gejala, diantaranya ialah gejala-gejala fisik; *hot flushes* atau rasa panas yang berlangsung selama beberapa menit pada wajah, leher dan dada, berkeringat di malam hari, susah tidur, sakit kepala, pusing, detak jantung meningkat, kerapuhan tulang dan ketidakmampuan untuk mengendalikan buang air kecil (inkontinesia). Gejala-gejala psikologis yang terjadi yaitu depresi, cemas, mudah tersinggung, susah berkonsentrasi dan sering lupa. Gejala-gejala seksual yaitu kekeringan pada vagina serta menurunnya libido (Manurung dkk, 2017).

Meningkatnya resiko terjadinya *xerostomia*, ulkus traumatik, gingivitis, periodontitis, serta *burning mouth syndorme* (BMS) juga dapat disebabkan karena defisiensi estrogen (Farronato dkk, 2012). Penurunan jumlah hormon estrogen pada fase menopause merupakan salah satu faktor terjadinya inflamasi pada gingiva. Estrogen mempengaruhi proliferasi seluler, diferensiasi serta keratinisasi pada epitelium gingiva. Reseptor estrogen telah diidentifikasi dalam lapisan basal dan spinosus dari epitel dan jaringan ikat yang melibatkan gingiva dan jaringan mulut lainnya sebagai target yang mendukung terjadinya inflamasi gingiva akibat kekurangan estrogen (Carranza dkk, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Virtanen dkk. (2000) menyatakan bahwa terdapat reseptor estrogen (ER mRNA) pada saliva dan mukosa mulut. Hormon estrogen juga berpengaruh terhadap keefektifitasan barrier epitel terhadap serangan bakteri dan berefek terhadap pemeliharaan dan perbaikan kolagen. Hal tersebut dapat mendukung terjadinya keluhan pada rongga mulut (Markou dkk, 2009). Xerostomia yang dialami perempuan menopause juga dapat mengakibatkan kerentanan terjadinya ulkus pada mukosa mulut (Siregar, 2015).

Niharika M. dan Jyothi A. (2013) mengatakan bahwa untuk mengatasi gejala-gejala yang muncul pada wanita yang mengalami menopause, dapat dilakukan dengan mengkonsumsi fitoestrogen alami dengan konsentrasi tinggi. Mengubah pola hidup juga dapat diterapkan agar

gejala-gejala menopause dapat berkurang seperti berolahraga serta menjaga pola makan yang sehat dan seimbang (Manurung dkk, 2017).

2. **Ulkus Traumatik**

a. Definisi

Ulkus traumatik merupakan lesi ulseratif yang ditandai dengan adanya kerusakan pada epitel yang terjadi pada mukosa mulut dan disebabkan oleh trauma. Ulkus juga dapat didefinisikan sebagai suatu luka terbuka pada jaringan mukosa dengan terlihat adanya nekrosis dan disintegrasi jaringan sedikit demi sedikit (Gandolfo dkk., 2006). Lokasi terjadinya ulkus traumatik biasanya berada di daerah perbatasan lateral lidah, gingiva, mukosa bibir dan mukosa pipi (Rajendran, 2012).

b. Etiologi

Ulkus traumatik dapat disebabkan oleh berbagai macam penyebab, seperti trauma mekanik, kimia, termal, iatrogenic dan radiasi. Contoh dari ulkus traumatik yang disebabkan karena trauma mekanik yaitu pemakaian ortho, terkena gigi yang tajam, penggunaan sikat gigi yang terlalu keras dan pemakaian gigi tiruan yang tidak pas. Aspirin, hidrogen peroksida dan sodium hipoklorit merupakan bahan-bahan kimia yang dapat menyebabkan ulkus traumatik. Alat-alat kedokteran gigi seperti bur dan *cotton rolls* termasuk faktor iatrogenik yang merupakan salah satu etiologi ulkus traumatik. Selain karena trauma, paparan radiasi pada kemoterapi juga merupakan salah satu penyebab terjadinya ulkus traumatik (Ongole dan Praveen, 2013).

c. Gambaran Klinis

Lesi yang terdapat pada ulkus traumatik biasanya berupa lesi yang cekung, oval dan berbatas tegas yang diselubungi oleh pseudomembran berwarna kekuning-kuningan dan adanya eritematus dibagian perifer ulkus (Ongole dan Praveen, 2013). Perkembangan terjadinya ulkus menurut Lee dkk (2001) terdiri dari empat tahap, yaitu:

1. Tahap premonitori, terjadi pada 24 jam pertama dari perkembangan lesi. Gambaran secara mikroskopis terlihat sel mononuklear mulai menginfiltrasi epitelium dan berkembangnya edema. Pada waktu prodromal, pasien akan merasakan adanya sensasi terbakar pada area lesi yang akan muncul.
2. Tahap pre-ulserasi, terjadi pada 18-72 jam pertama dari perkembangan lesi. Pada tahap ini, intensitas rasa nyeri meningkat dan terdapat adanya papula dan makula yang berkembang dengan tepi eritematus.
3. Tahap ulseratif, berlanjut selama beberapa hari sampai dua minggu yang ditandai dengan intensitas nyeri yang berkurang serta adanya papula-papula yang berulserasi yang akan diselubungi oleh lapisan fibromembranous.
4. Tahap penyembuhan, terjadi pada hari ke-4 hingga ke-35 yang ditandai dengan adanya epitelium yang menutupi ulser. Penyembuhan luka yang terjadi tidak menimbulkan jaringan parut.

Diagnosis banding dari ulkus traumatik yaitu karsinoma sel skuamosa, herpes zooster, herpangina, ulkus yang dipengaruhi oleh penyakit sistemik dan stomatitis aftosa rekuren (Langlais dan Miller, 1998).

3. **Tempe Kedelai Sebagai Fitoestrogen**

Tempe adalah produk makanan asli Indonesia yang berupa hasil fermentasi biji-bijian atau kacang-kacangan oleh kapang fermentatif dari jenis *Rhizopus sp.* Kacang kedelai yang sering digunakan sebagai bahan baku tempe adalah kacang kedelai yang berwarna kuning. Seiring dengan perkembangan dan kemajuan teknologi, tempe tidak hanya dibuat dari kedelai melainkan dapat terbuat dari bahan-bahan lain seperti kecipir, lamtoro, korobenguk, koro pedang, beludru buncis, kacang polong merpati, ampas tahu, ampas kacang tanah, dan sebagainya (Rahayu dkk, 2015). Lewat proses fermentasi yang biasa dikenal dengan “ragi tempe”, biji kedelai mengalami proses penguraian menjadi senyawa sederhana sehingga mudah dicerna (BSN, 2012).

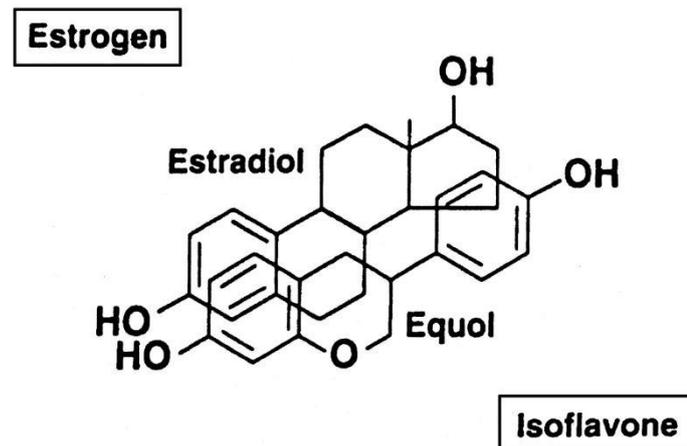
Tempe kedelai memiliki nilai kandungan gizi yang tinggi yang dapat berguna bagi tubuh seperti vitamin, mineral, asam lemak dan antioksidan. Vitamin yang terdapat dalam tempe kedelai yaitu vitamin A, D, E, K dan vitamin B kompleks. Kadar vitamin B12 dalam tempe berkisar antara 1,5 sampai 6,3 mikrogram per 100 gram tempe kering yang dapat mencukupi kebutuhan vitamin B12 seseorang per hari. Tempe juga mengandung mineral yang berupa besi, tembaga dan zink yang tersedia untuk dimanfaatkan tubuh (BSN, 2012). Zat antioksidan dalam bentuk isoflavon

yang terkandung dalam tempe juga bermanfaat untuk menghentikan reaksi pembentukan radikal bebas yang dapat menghambat penuaan jika dikonsumsi sehari-hari dengan jumlah yang cukup (BSN, 2012).

Tempe juga dapat digunakan sebagai sumber fitoestrogen. Fitoestrogen merupakan senyawa yang mengandung zat aktif isoflavonoid yang memiliki struktur dan fungsi yang mirip dengan estrogen, sehingga dapat berinteraksi dengan reseptor estrogen. Fitoestrogen dapat digolongkan menjadi isoflavonoid, kumestan dan lignan. Isoflavonoid terdapat dalam kacang-kacangan dan biji-bijian, sedangkan lignan terdapat dalam buah dan sayuran. Biji bunga matahari dan rumput-rumputan termasuk dalam kumestan (Biben, 2012).

Fitoestrogen sebagai estrogen alami nonsteroid mempunyai afinitas terhadap reseptor estrogen yaitu reseptor α dan reseptor β , dimana fitoestrogen memiliki afinitas lebih besar terhadap reseptor β dibanding reseptor α (Gilani dan Anderson, 2002). Isoflavon merupakan salah satu zat aktif dari fitoestrogen yang banyak dilakukan penelitian selama beberapa dekade terakhir. Genistein, daidzein, glycitein merupakan senyawa-senyawa yang termasuk dalam kelompok isoflavon. Isoflavon merupakan senyawa fenolik aktif yang berasal dari tumbuhan yang secara struktural mirip dengan 17β -estradiol yang merupakan estrogen mamalia. Isoflavon utama pada kedelai terdiri dari genistein (4',5',7-trihydroxyisoflavone) dan daidzein (4',7-dihydroxyisoflavone) serta turunan β -glikosida, daidzin dan gensitin. Glycitein (7,4'-dihydroxy-6-methoxy-isoflavone) dan

glikosidanya yaitu glisitin ditemukan dalam senyawa isoflavon lainnya dalam jumlah yang kecil (Gilani & Anderson, 2002).



Gambar 2. Perbandingan struktur kimia Estrogen dan Isoflavon (Dewell dkk, 2002)

Isoflavon yang merupakan bagian dari fitoestrogen memiliki dua fungsi yang bermanfaat bagi tubuh yaitu memberikan efek estrogenik dan efek antiestrogenik. Fitoestrogen memiliki dua gugus hidroksil (OH) yang berjarak 11,0 – 11,5 Å yang pada intinya, sama persis dengan estrogen. Jarak 11 Å dan gugus OH inilah yang menjadi struktur pokok suatu substrat agar mempunyai efek estrogenik, sehingga mampu berikatan dengan reseptor estrogen (Achadiat, 2003). Isoflavon akan memberikan efek estrogenik jika hormon estrogen alami menurun atau berkurang jumlahnya yang menyebabkan banyak reseptor estrogen yang tidak terikat, sehingga jika tubuh mengkonsumsi isoflavon maka isoflavon tersebut dapat berikatan dengan reseptor estrogen. Isoflavon juga dapat memberikan efek antiestrogenik yaitu dengan cara memblokir efek potensial yang dapat

merugikan tubuh jika jumlah hormon estrogen dalam tubuh berlebih (Koswara, 2006).

B. Landasan Teori

Defisiensi estrogen dapat terjadi akibat bertambahnya usia pada wanita sehingga menyebabkan keadaan menopause. Pengaruh dari perawatan kanker dan penyakit tertentu juga merupakan penyebab dari terjadinya defisiensi estrogen pada wanita. Wanita yang mengalami defisiensi estrogen biasanya akan mengalami keluhan-keluhan pada tubuh yang dapat meningkatkan resiko terjadi keluhan pada rongga mulut, salah satunya adalah ulkus traumatik.

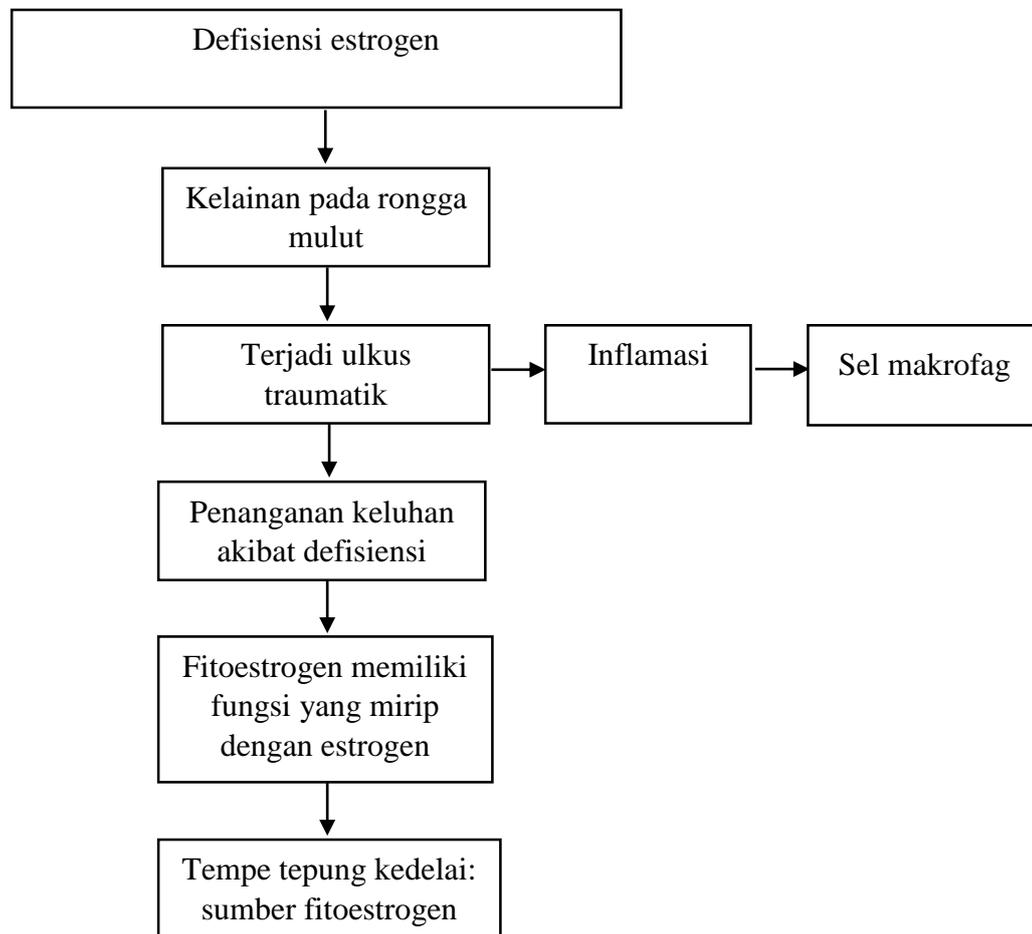
Reseptor estrogen (ER mRNA) yang terdapat pada saliva dan mukosa mulut wanita telah diidentifikasi dalam lapisan basal dan spinosus dari epitel dan jaringan ikat yang melibatkan gingiva dan jaringan mulut lainnya sebagai target yang mendukung terjadinya defisiensi estrogen. Defisiensi hormon estrogen yang terjadi pada wanita dapat mempengaruhi mempengaruhi proliferasi seluler, diferensiasi serta keratinisasi pada epitelium gingiva. Hormon estrogen juga berpengaruh terhadap keefektifitasan barrier epitel terhadap serangan bakteri dan berefek terhadap pemeliharaan dan perbaikan kolagen.

Ulkus traumatik merupakan lesi yang dapat terjadi akibat dari bahan-bahan kimia, pemakaian gigi tiruan yang tidak pas, panas, listrik, trauma gigitan, pemakaian sikat gigi yang terlalu keras, faktor iatrogenik saat proses perawatan dental dan terkena bagian gigi yang tajam. Lokasi terjadinya ulkus

traumatik biasanya berada di daerah mukosa bibir, mukosa pipi, palatum, lidah, gingiva dan mukosa. Ulkus traumatik biasanya tampak cekung, oval dan berbatas tegas yang diselimuti oleh pseudomembran berwarna kekuning-kuningan, eritematus dibagian perifer ulkus dan ditemuka adanya infiltrasi sel-sel radang, salah satunya adalah makrofag. Makrofag akan memfagosit bakteri, virus, jaringan nekrotik dan partikel asing yang berada dalam tubuh saat terjadi inflamasi. Makrofag juga dapat menghilangkan jaringan host yang rusak serta menyajikan antigen ke limfosit sebagai respon imun.

Tempe kedelai mengandung isoflavon yang merupakan salah satu kelompok fitoestrogen, karena memiliki struktur dan fungsi yang mirip dengan hormon estrogen sehingga dapat berinteraksi dengan reseptor estrogen. Keadaan saat jumlah hormon estrogen dalam tubuh berlebih menyebabkan isoflavon dapat memblokir efek potensial sehingga mencegah terjadinya kerugian pada tubuh, sedangkan jika terjadi defisiensi hormon estrogen dalam tubuh maka isoflavon dapat berikatan dengan reseptor estrogen. Kemampuannya yang dapat berinteraksi dengan reseptor estrogen menyebabkan tempe kedelai sebagai fitoestrogen dapat digunakan untuk menggantikan hormone estrogen yang hilang pada keadaan defisiensi estrogen.

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah terdapat pengaruh ekstrak tepung tempe kedelai terhadap jumlah sel makrofag pada ulkus traumatik tikus *sprague dawley* betina dengan defisiensi estrogen.