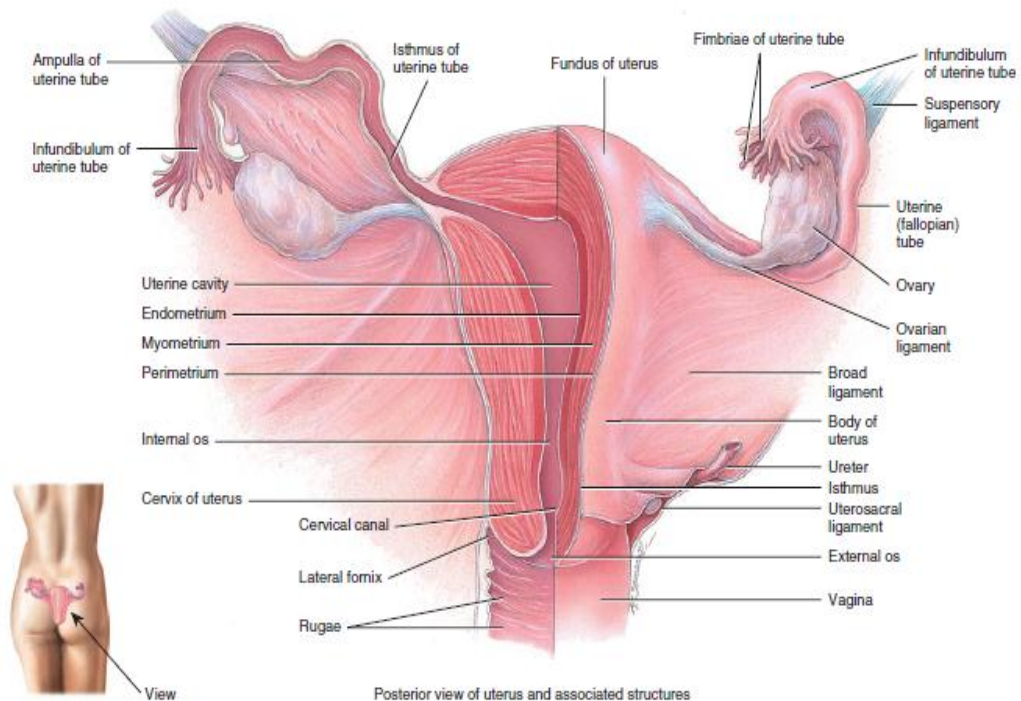


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Uterus

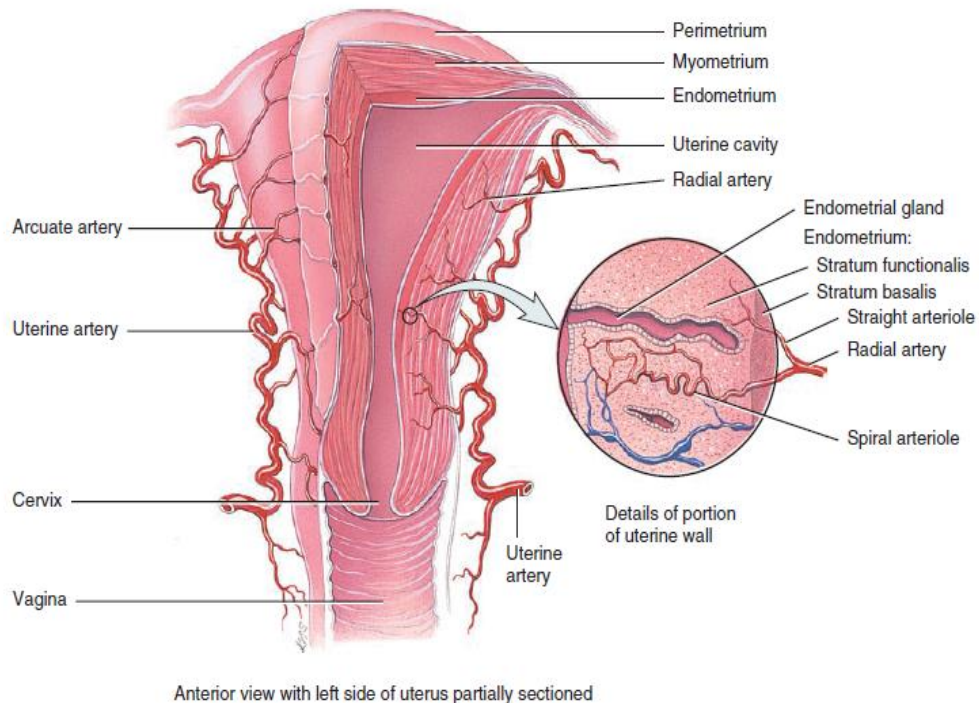
Uterus merupakan organ muskular tempat berkembangnya fetus dan mendapatkan nutrisi sampai pada akhirnya lahir. Uterus berbentuk seperti buah pir terbalik yang berkedudukan di pelvis, dengan ovarium dan tuba uterina di kedua sisinya, meluas ke bawah kedalam vagina.^{3,10} Uterus berfungsi sebagai jalur untuk sperma mencapai tuba uterina agar bertemu dengan ovum. Apabila tidak terjadi implantasi, uterus akan mengalami proses menstruasi.¹¹



Gambar 1. Uterus dilihat dari posterior.¹¹

2.1.1 Anatomi uterus

Uterus terletak diantara vesica urinaria dan rectum, berbentuk seperti buah pir terbalik. Uterus pada wanita yang belum pernah hamil biasanya berukuran sekitar 7,5 cm (panjang), 5 cm (lebar), dan 2,5 cm (tebal). Uterus terdiri dari fundus uteri, corpus uteri dan serviks uteri. Biasanya uterus berada dalam posisi antefleksi.¹¹



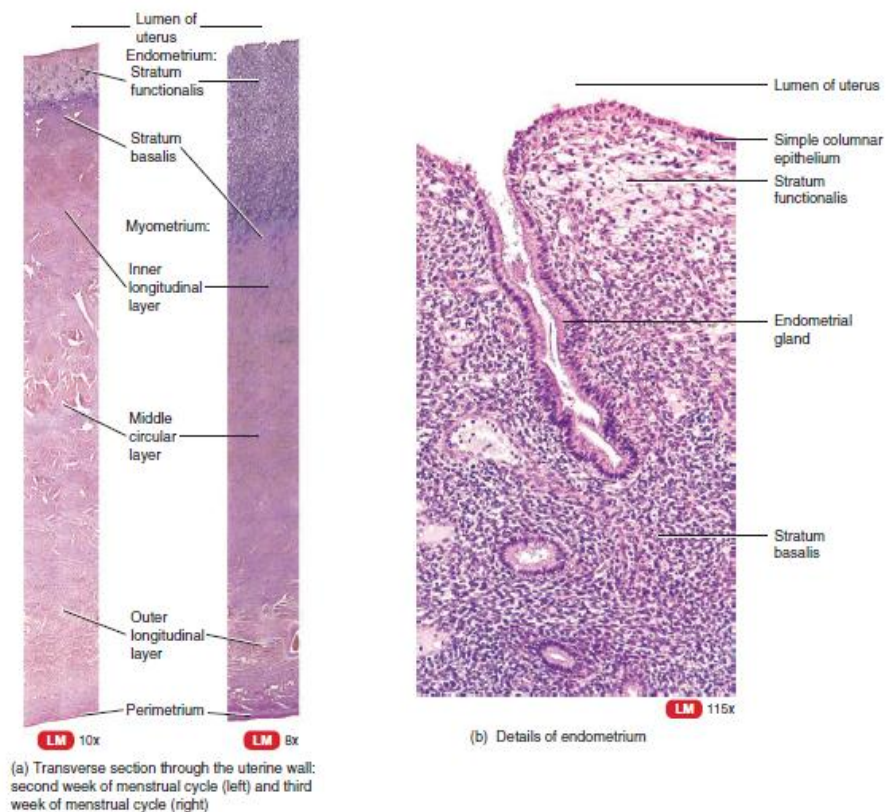
Gambar 2. Uterus potongan frontal dilihat dari anterior.¹¹

Uterus mendapatkan pendarahan dari arteri uterina yang merupakan cabang dari arteri iliaka interna. Arteri uterina kemudian mempercabangkan arteri arkuata di ligamentum latum yang akan melingkari miometrium. Arteri ini kemudian akan membentuk arteri radialis yang akan menembus kedalam miometrium. Tepat sebelum masuk ke endometrium, cabang tersebut membagi diri menjadi 2 jenis arteri yaitu arteri lurus (arteri recta) dan arteri spiralis. Arteri

lurus akan mensuplai darah ke lapisan basal endometrium, sedangkan arteri spiralis akan mensuplai darah ke stratum fungsional endometrium dan akan luruh ketika siklus menstruasi karena peka terhadap perubahan hormon. Darah akan meninggalkan uterus melewati vena iliaka internal. Pasokan darah untuk uterus sangat penting untuk pertumbuhan kembali stratum fungsional endometrium setelah menstruasi, implanisasi dan perkembangan plasenta.¹¹

2.1.2 Histologi uterus

Secara histologis, uterus terdiri dari 3 lapisan jaringan yaitu perimetrium, miometrium dan endometrium.¹¹



Gambar 3. (a) Potongan transversal dinding uterus: minggu ke-2 siklus menstruasi (kiri) dan minggu ke-3 siklus menstruasi (kanan); dan (b) Endometrium.¹¹

2.1.2.1 Perimetrium

Perimetrium merupakan lapisan luar uterus atau serosa merupakan bagian dari perimetrium visceral yang tersusun atas epitel skuamus simpleks dan jaringan ikat areolar.^{11,12}

2.1.2.2 Miometrium

Lapisan tengah uterus atau miometrium terdiri dari 3 lapisan serat otot polos yang tebal didaerah fundus dan menipis didaerah serviks, dipisahkan oleh untaian tipis jaringan ikat interstitial dengan banyak pembuluh darah. Selama proses persalinan dan melahirkan, akan terjadi sebuah koordinasi kontraksi otot miometrium dalam merespon hormon oksitoksin yang berasal dari hipofisis posterior yang berfungsi membantu mengeluarkan janin dari uterus.^{11,12}

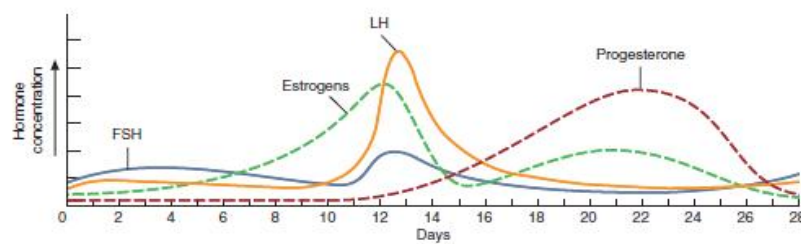
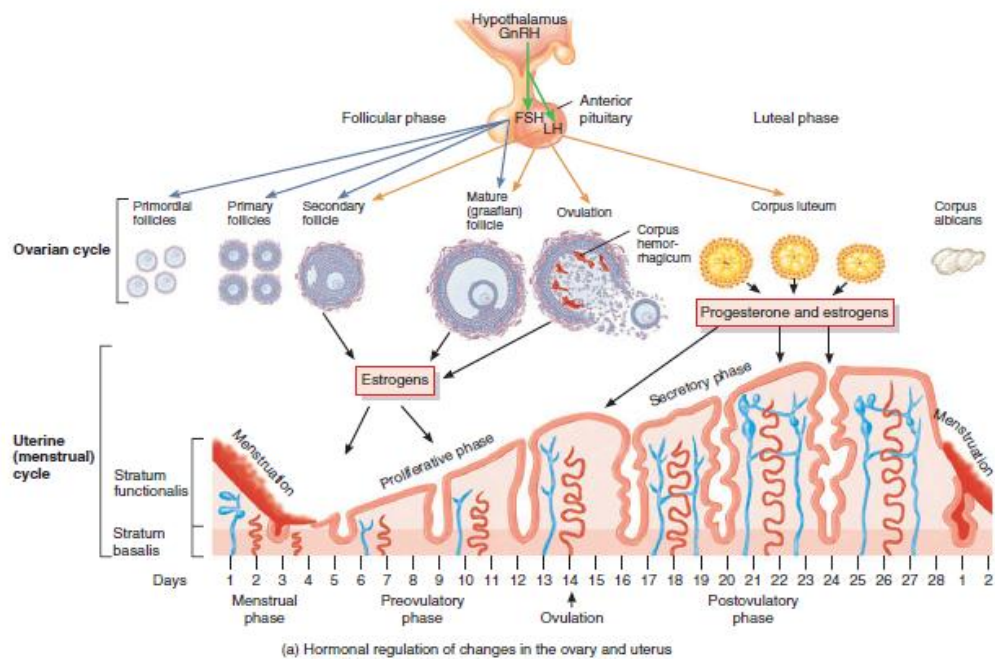
2.1.2.3 Endometrium

Lapisan dalam uterus atau endometrium merupakan lapisan yang kaya akan pembuluh darah memiliki 3 komponen, yaitu epitel kolumnar simpleks bersilia dan bergoblet, kelenjar uterina yang merupakan invaginasi dari epitel luminal yang kemudian meluas hampir ke miometrium, dan stroma endometrium. Endometrium terbagi menjadi 2 lapisan yaitu, stratum fungsional dan stratum basal.¹¹

Stratum fungsional merupakan lapisan melapisi rongga uterus dan luruh ketika menstruasi. Sedangkan stratum basalis merupakan lapisan permanen yang fungsinya akan membentuk sebuah lapisan fungsional yang baru setelah menstruasi.¹¹

2.1.3 Histofisiologi Endometrium

Durasi siklus menstruasi wanita biasanya berkisar antara 24-36 hari dengan rata-rata 28 hari. Siklus ini terbagi jadi 4 fase yaitu fase menstruasi, fase pre-ovulasi, fase ovulasi dan fase post-ovulasi.¹¹



Gambar 4. (a) Perubahan regulasi hormonal di uterus dan ovarium; dan (b) Perubahan konsentrasi dari kelenjar pituitary inferior dan hormone ovarium.¹¹

a) Fase Menstruasi

Fase menstruasi, juga disebut haid atau menstruasi, berlangsung selama kira-kira 5 hari pertama siklus (dengan konvensi, hari pertama

menstruasi adalah hari 1 dari siklus baru). Didalam uterus akan terjadi aliran menstruasi 50-150 ml darah, cairan jaringan, lendir dan epitel sel yang berasal dari endometrium.¹¹ Fase ini berawal dari oosit yang telah diovolusi tidak dibuahi dan tidak terjadi implantasi di uterus.¹²

Hal tersebut terjadi karena adanya penurunan hormon progesteron dan estrogen yang merangsang pelepasan prostaglandin yang menyebabkan arteri spiralis pada stratum fungsional endometrium mengalami vasokonstriksi. Konstriksi pada pembuluh darah tersebut mengakibatkan terganggunya aliran darah ke stratum fungsional sehingga stratum fungsional mengalami iskemia sementara dan akhirnya menyebabkan nekrosis (kematian) sel dinding pembuluh darah. Setelah vasokonstriksi terjadi, arteri spiralis akan kembali vasodilatasi yang menyebabkan luruhnya bagian stratum fungsional yang telah nekrosis dari bagian endometrium yang tersisa. Akhirnya, seluruh stratum fungsional akan luruh. Pada keadaan ini endometrium menjadi sangat tipis, yakni sekitar 2-5 mm karena hanya stratum basalis yang bersifat permanen. Lalu aliran menstruasi akan melewati uterus, serviks dan kemudian vagina untuk keluar.^{11,12}

b) Fase Pre-ovulasi (Fase Proliferatif)

Fase pre-ovulasi disebut juga dengan fase proliferaatif. Fase pre-ovulasi merupakan waktu antara akhir menstruasi dan ovulasi. Fase pre-ovulasi dari siklus ini lebih panjang dan bervariasi dari fase lainnya, yakni berkisar antara 6-13 hari untuk siklus 28 hari. Didalam uterus, estrogen

akan dilepaskan ke dalam darah oleh folikel ovarium yang sedang tumbuh dalam merangsang perbaikan endometrium. Dimana sel-sel dari stratum basalis mengalami mitosis dan menghasilkan stratum fungsional yang baru. Setelah itu, endometrium akan menebal, kelenjar uterina yang lurus akan mengembang dan arteri spiralis akan memanjang dan akan menembus stratum fungsional karena pengaruh hormon estrogen. Ketebalan endometrium menjadi sekitar 2 kali lipat, yakni sekitar 4-10 mm.^{3,11}

c) Fase Ovulasi

Pada fase ovulasi ini, terjadi ruptur dari folikel de graff dan terjadi pelepasan oosit sekunder dari ovarium ke uterus melewati tuba uterina. Biasanya terjadi pada hari ke-14 dalam siklus menstruasi 28 hari. Selama ovulasi, oosit sekunder tetap dikelilingi zona pelusida dan corona radiata.¹¹

Tingginya tingkat hormon estrogen selama akhir fase pre-ovulasi memberikan umpan balik positif pada sel-sel yang mensekresikan LH (*Luteinizing Hormone*) dan GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) dan menyebabkan fase ovulasi sebagai berikut :

- a. Konsentrasi estrogen yang tinggi sering merangsang pelepasan GnRH dari hipotalamus. Hal ini juga langsung merangsang gonadotropin di hipofisis anterior untuk mensekresikan LH.
- b. GnRH membantu pelepasan FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) dan LH tambahan dari hipofisis anterior.

- c. LH menyebabkan pecahnya folikel de graff dan pelepasan dari oosit sekunder sekitar 9 jam setelah puncak lonjakan LH, ovulasi oosit sekunder tetap dikelilingi zona pelusida dan corona radiata menuju uterus melalui tuba uterina.¹¹

d) Fase Post-ovulasi (Fase Sekresi)

Fase post-ovulasi dari siklus menstruasi adalah waktu antara fase ovulasi dan menstruasi berikutnya. Dimana waktu tersebut merupakan bagian konstan selama siklus menstruasi yang berlangsung selama 14 hari dari hari ke-15 sampai hari ke-28 dalam siklus 28 hari.¹¹

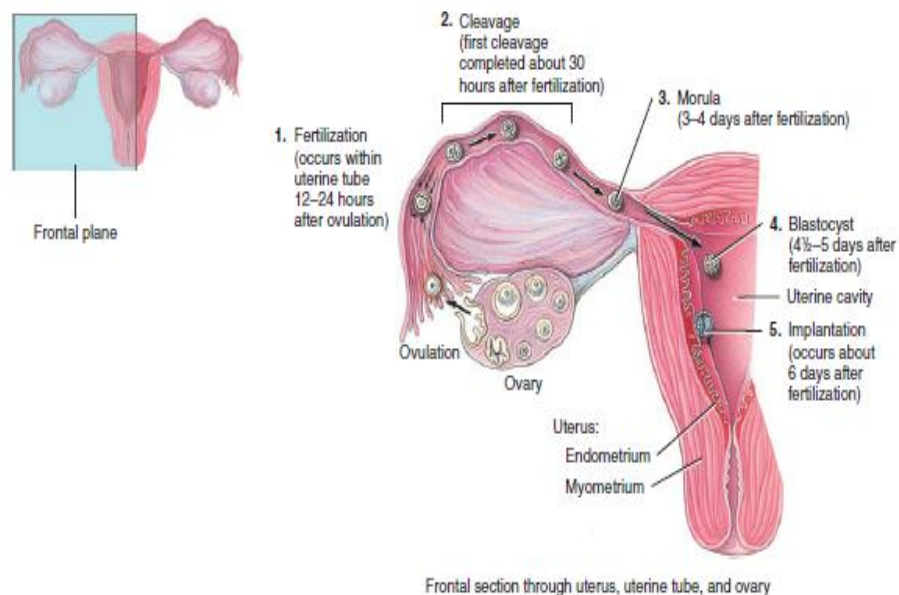
Di uterus, progesteron dan estrogen akan diproduksi oleh sel lutein dari korpus luteum yang membantu pertumbuhan kelenjar endometrium, peningkatan vaskularisasi endometrium, dan penebalan endometrium sekitar 12-18 mm. Karena aktivitas sekresi dari kelenjar endometrium, yang mulai mensekresikan glikogen, periode ini disebut juga fase sekresi dari siklus uterus. Persiapan ini terjadi pada saat perubahan puncak sekitar 1 minggu setelah ovulasi, pada saat ovum dibuahi berjalan menuju uterus. Jika tidak terjadi fertilisasi, akan terjadi penurunan hormon progesteron dan estrogen karena degenerasi korpus luteum. Penurunan menyebabkan menstruasi.^{11,12}

2.2 Kehamilan

Perkembangan antenatal selama kehamilan merupakan waktu dari fertiliasi sampai proses persalinan dan dibagi menjadi 3 periode masing-masing 3 bulan dalam kalender yang disebut dengan trimester.

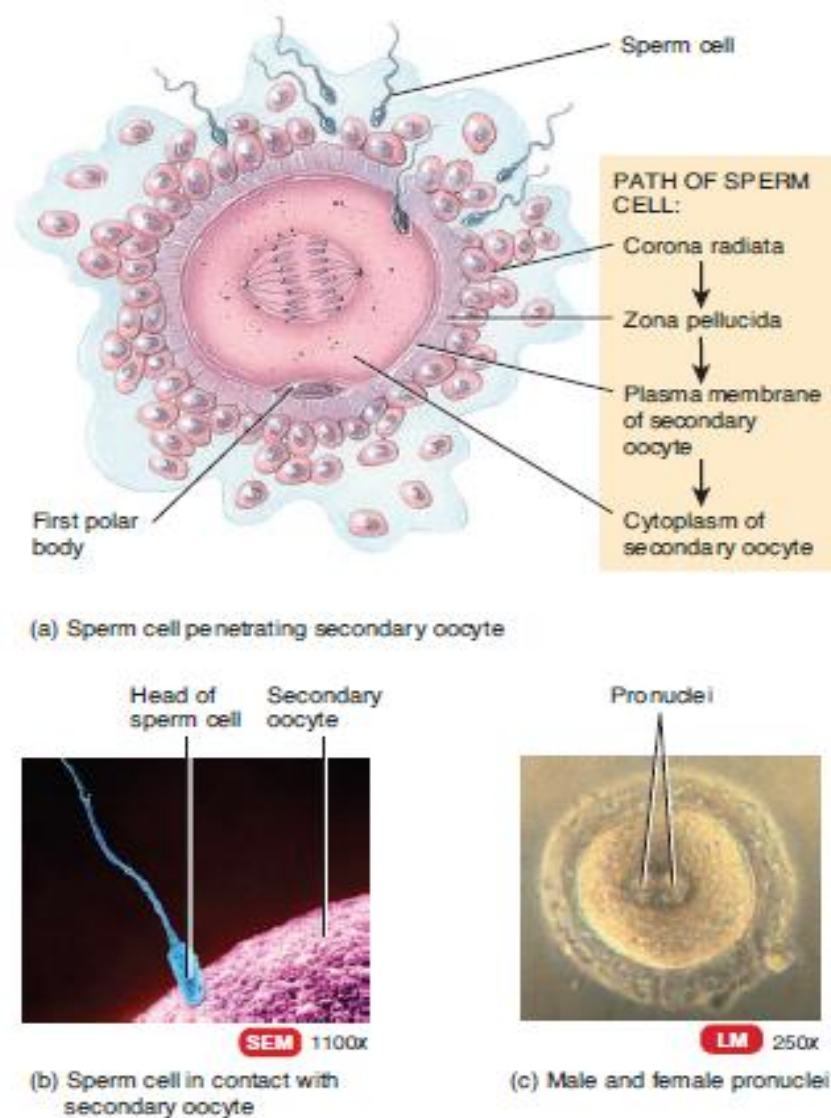
- a) Trimester I merupakan tahap paling penting selama proses organogenesis, dan di tahap ini janin paling rentan terhadap efek obat, radiasi dan mikroba.
- b) Trimester II ditandai dengan perkembangan organ yang hampir lengkap dari sistem organ janin. Pada akhir tahap ini, janin mulai berbentuk manusia.
- c) Trimester III merupakan masa pertumbuhan janin yang tepat, dimana pada awal periode tahap ini, beberapa sistem organ sudah dapat berfungsi secara utuh.¹¹

2.2.1 Proses Fertilisasi, Transpor dan Implantasi (Ovum yang telah dibuahi)



Gambar 5. Potongan frontal uterus, *tuba fallopi* dan ovarium.¹¹

Selama fertilisasi, materi genetik dari sel haploid sperma (spermatozoa) dan ovum haploid menyatu ke dalam inti diploid tunggal. Dari sekitar 200 juta sperma yang masuk ke dalam vagina, kurang dari 2 juta (1%) mencapai serviks uterus dan hanya sekitar 200 mencapai ovum. fertilisasi biasanya terjadi dalam tuba uterina dalam waktu 12 sampai 24 jam setelah ovulasi.¹¹



Gambar 6. (a) Sel sperma menembus oosit sekunder; (b) sel sperma kontak dengan oosit sekunder; dan (c) Pronukleus laki-laki dan perempuan.¹¹

Sperma berenang dari vagina ke dalam tuba uterina dengan menggerakkan flagella dari ekor mereka.¹¹ Dalam keadaan normal, hanya satu sperma yang memfertilisasi ovum.¹³ Agar fertilisasi terjadi, sel sperma harus terlebih dahulu menembus 2 lapisan, yaitu corona radiata yang terdiri atas sel-sel granulosa yang mengelilingi oosit sekunder, dan zona pelusida yang terdiri dari lapisan glikoprotein antara corona radiata dan membran plasma oosit.¹¹

Akrosom, merupakan struktur berbentuk seperti helm yang melindungi kepala sperma berisi beberapa enzim. Enzim–enzim akrosom dan gerakan ekor yang kuat membantu sperma menembus sel-sel corona radiata dan masuk ke dalam zona pelusida. Salah satu glikoprotein dalam zona pelusida, yang disebut ZP3, bertindak sebagai reseptor sperma yang telah masuk menembus corona radiata. ZP3 kemudian mengikat protein membran tertentu di kepala sperma memicu reaksi akrosom, yaitu pelepasan isi akrosom. Enzim akrosom membuat jalan untuk melalui zona pelusida dan ekor sperma berfungsi untuk memukul dan mendorong sel sperma untuk berjalan seterusnya. Meskipun banyak molekul ZP3 yang mengikat sperma dan mengalami reaksi akrosom, hanya sel sperma pertama mampu menembus seluruh zona pelusida dan mencapai kontak dengan membran plasma oosit (oosit sekunder).¹¹

Fusi sel sperma dengan membrane plasma oosit (oosit sekunder) yang memblokir polispermia (fertilisasi oleh lebih dari satu sel sperma). Dalam beberapa detik, membran sel dari depolarisasi oosit, yang bertindak sebagai blok cepat untuk polispermia sehingga depolarisasi oosit tidak bisa menyatu dengan sperma yang lain. Depolarisasi juga memicu pelepasan ion kalsium intraseluler,

yang merangsang eksositosis vesikel sekretorik dari oosit. Molekul-molekul yang dilepas oleh eksositosis menonaktifkan ZP3 dan membuat seluruh zona pelusida mengeras, peristiwa tersebut disebut blok lambat untuk polispermia. Setelah sel sperma memasuki oosit sekunder, oosit pertama harus menyelesaikan meiosis II. Oosit tersebut kemudian membagi diri menjadi ovum yang lebih besar (telur yang matang) dan badan kutub kedua yang lebih kecil yang fragmen dan kemudian akan hancur. Inti di kepala sperma berkembang menjadi pronukleus laki-laki, dan inti dari ovum dibuahi berkembang menjadi pronukleus perempuan.¹¹

Setelah terbentuk pronukleus laki-laki dan pronukleus perempuan, mereka akan berfusi secara permanen, menghasilkan inti diploid tunggal yang disebut dengan *syngamy*. Jadi, fusi dari haploid (n) pronukleus mengembalikan jumlah diploid ($2n$) dari 46 kromosom. Ovum dibuahi sekarang disebut dengan zigot. Kemudian zigot akan mengalami sejumlah pembelahan menjadi 2,4,8 dan 16 yang disebut dengan morula. Morula masih dikelilingi oleh zona pelusida dan masih memiliki ukuran yang sama dengan zigot.¹¹

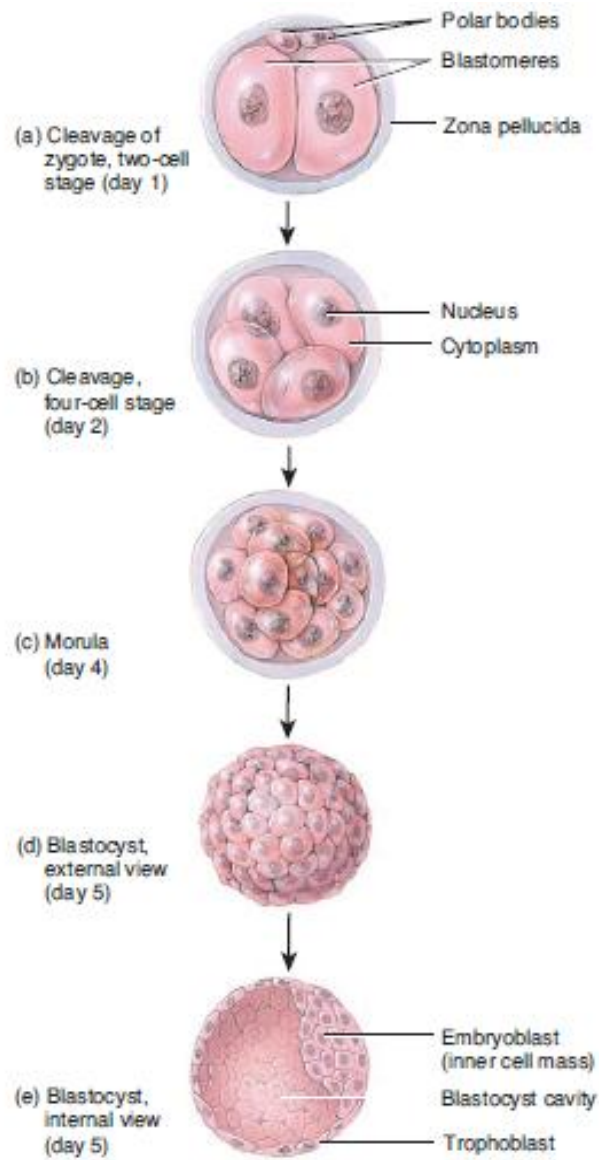
Setelah beberapa hari, progesteron akan melemaskan kontriksi dari ampula uterina sehingga morula dapat terdorong ke dalam uterus karena adanya kontraksi peristaltik tuba uterine dan aktivitas silia.¹⁴ Ketika morula memasuki cavum uteri, sekresi yang kaya akan glikogen dari kelenjar endometrium masuk ke dalam uterus dan masuk ke dalam morula melalui zona pelusida.¹¹

Kemudian morula yang telah turun ke uterus akan terus mengalami proliferasi dan berdiferensiasi menjadi blastokista yang dapat melakukan implantasi.¹⁴ Selama pembentukan blastokista, 2 populasi sel yang berbeda

muncul yaitu, embrioblas dan trofoblas. Embrioblas (massa sel dalam) merupakan sel-sel yang akan berkembang menjadi embrio dan terletak di internal. Trofoblas adalah lapisan superfisial dari sel-sel yang membentuk dinding berbentuk bola-bola dari blastokista.¹¹ Yang akhirnya akan berkembang menjadi plasenta yang merupakan tempat pertukaran nutrisi dan limbah antara ibu dan janin dan menghasilkan hCG (*Hormone Chorionic Gonadotrophin*) yang merangsang korpus luteum untuk tetap mencegah menstruasi dan melakukan implantasi.^{11,14}

Blastokista yang terbentuk kemudian keluar dari zona pelusida dengan mencerna lubang di dalamnya dengan enzim, dan kemudian keluar melalui lubang.^{3,11} Blastokista tetap bebas dalam uterus selama sekitar 2 hari sebelum menempel pada dinding uterus. Pada saat ini endometrium dalam fase sekretori. Sekitar 6 hari setelah fertilisasi, blastokista melekat longgar pada endometrium dalam proses yang disebut implantasi. Lalu sekitar 1 hari kemudian, blastosit menempel pada endometrium lebih erat, kelenjar endometrium di sekitarnya membesar, dan endometrium menjadi lebih kaya akan vaskularisasi.¹¹

Implantasi dimulai setelah blastokista melakukan kontak dengan endometrium, sel-sel trofoblastik yang menutupi massa sel dalam akan mengeluarkan enzim-enzim pencerna protein. Enzim-enzim tersebut akan mencerna sel-sel endometrium dan membentuk jalan sehingga genjel-genjel sel trofoblastik dapat menembus endometrium, dan terus mencerna uterus.¹⁴ Setelah implantasi, endometrium dikenal sebagai desidua.¹¹ Kedalam jaringan desidua inilah blastokista terbenam.¹⁴ Embrio dari embrioblas akan berkembang menjadi janin.¹¹



Gambar 7. Proses pembelahan zigot sampai terbentuknya blastokista.¹¹

2.2.2 Kebuntingan pada mencit

Usia minimal untuk mengawinkan mencit Balb/c adalah mencit berusia 3 minggu. Mencit biasanya beranak pada malam hari. Perkembangbiakan mencit terbaik didapatkan ketika siklus gelap terang konsisten dan tidak terganggu. Suara bising dan getaran mampu mengurangi kualitas hasil perkembangbiakan dan bias membuat induk mencit untuk memakan anaknya sendiri.¹⁵

Metode untuk mendeteksi tahap awal kebuntingan mencit terdiri dari 2 macam metode, yaitu metode invasif dan metode noninvasif.¹⁶

a) Metode invasif

Metode ini dilakukan dengan cara mengeksisi *tuba fallopii* dan *uterine horns* (tempat dimana uterus dan *tuba fallopi* bergabung) lalu melakukan *flushing* pada aorgan yang telah dieksisi. Media yang telah digunakan untuk *flushing* kemudian diperiksa secara mikroskopis untuk mengetahui tahapan perkembangan dari embrio.¹⁶

b) Metode noninvasif

Metode ini dilakukan dengan cara memeriksa ada tidaknya sumbat pada vagina dengan pencahayaan yang terang. Keberadaan sumbat dikatakan sebagai kehamilan hari pertama.¹⁶ Seekor mencit betina dikatakan bunting apabila dalam waktu 8 sampai 30 jam setelah dikawinkan terdapat sumbat, yang disebut juga dengan *plug-copulatory* pada vagina.¹⁵

2.3 Kunyit Asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*)

2.3.1 Kunyit (*Curcuma domestica*)

Klasifikasi tumbuhan kunyit adalah sebagai berikut :

Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Subdivisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Monocotyledonae</i>
Ordo	: <i>Zingiberales</i>
Family	: <i>Zingiberaceae</i>
Genus	: <i>Curcuma</i>
Spesies	: <i>Curcuma domestica</i> Val.(<i>Syn. Curcuma longa</i> L.)

17

Rimpang kunyit mengandung minyak atsiri, kurkumin dan pati, tannin dan damar. Kandungan kurkumin berkhasiat mematikan kuman dan menghilangkan rasa kembung akibat rangsangan yang kuat pada dinding vesica felea untuk memproduksi getah empedu. Minyak atsiri mengurangi gerakan usus yang kuat sehingga dapat mencegah diare. Kunyit juga memiliki kandungan yang dapat meredakan batuk dan khasiat antikejang.¹⁸

Kunyit (*Curcuma longa* L.) merupakan salah satu tanaman rempah-rempah yang digunakan dalam proses pengolahan makanan. Penggunaan kunyit dalam pengolahan makanan dapat membantu memperlambat proses kerusakan makanan. Beberapa penelitian secara *in vitro*, membuktikan bahwa senyawa aktif dalam rimpang kunyit mampu menghambat pertumbuhan jamur, virus, dan bakteri baik Gram-positif maupun bakteri Gram-negatif.¹⁹

Pada sebuah penelitian juga disebutkan bahwa pemberian kurkumin secara intravena dapat menurunkan progresivitas luka bakar pada tikus. Progresivitas luka bakar ditentukan oleh beberapa faktor, salah satunya adalah perfusi mikrovaskular, dimana penurunan perfusi mikrovaskular dapat menyebabkan peningkatan progresivitas luka bakar. Berdasarkan hal tersebut, dapat disusun sebuah hipotesa bahwa kurkumin menyebabkan peningkatan perfusi mikrovaskuler dengan cara vasodilatasi arteriol perifer.⁹

2.3.2 Asam Jawa (*Tamarindus indica*)

Klasifikasi tumbuhan asam jawa adalah sebagai berikut :

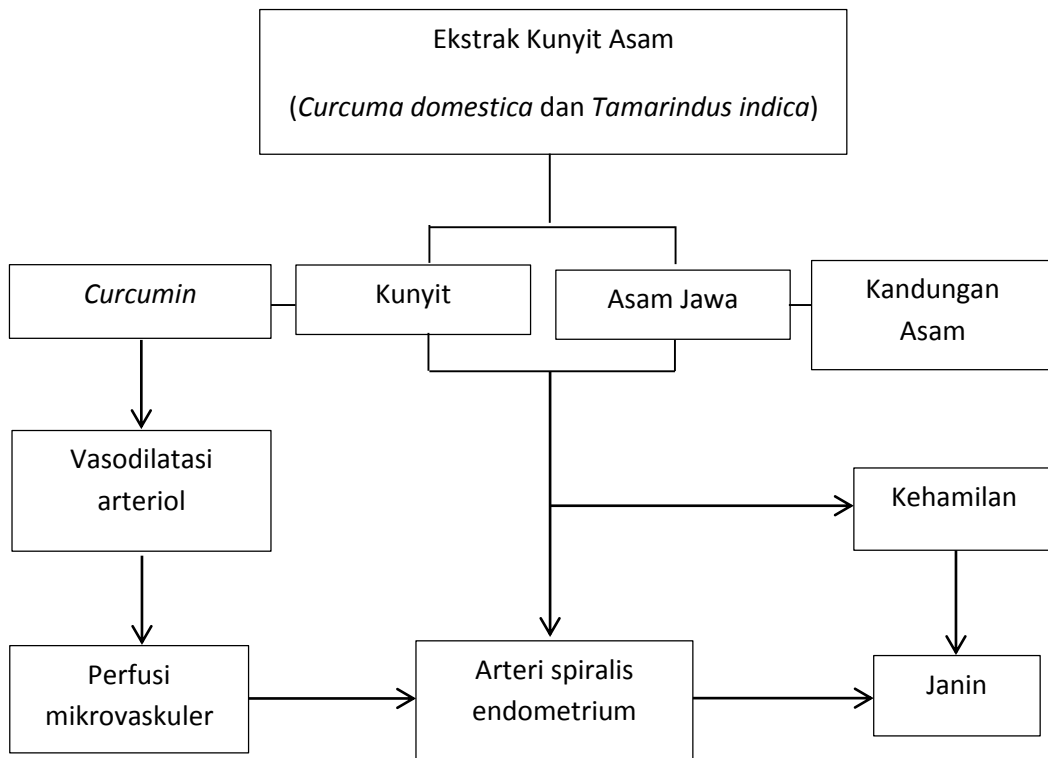
Kingdom	: <i>Plantae</i>
Sub Kingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Subdivisi	: <i>Magniliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Risidae</i>
Ordo	: <i>Fabales</i>
Family	: <i>Fabaceae</i>
Genus	: <i>Tamarindus L.</i>
Spesies	: <i>Tamarindus indica L.</i> ⁸

Asam jawa mengandung kandungan tannin, saponin, seskuiterpen, alkaloid dan flobatamin. Selain itu, terdapat juga kandungan lain yang aktif terhadap bakteri Gram-positif dan Gram-negatif pada temperatur 4-30⁰ C. daging buah mengandung berbagai asam, seperti asam tartrat, asam malat, asam sitrat,

asam suksinat, dan asam asetat. Kandungan asam berkhasiat sebagai laksatif (melancarkan buang air besar), dan melancarkan peredaran darah.¹⁸

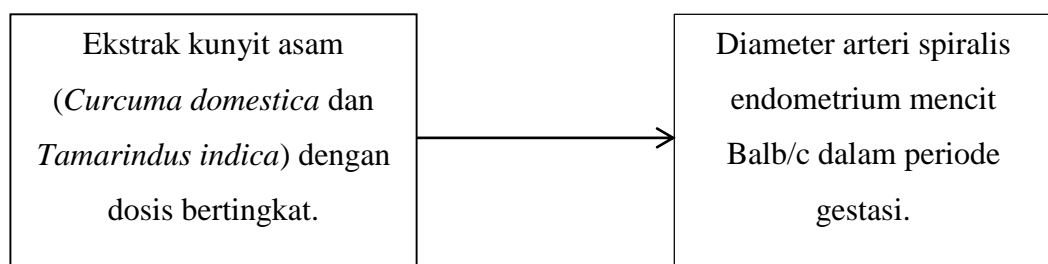
Buah asam jawa dikenal memiliki kemampuan untuk menyembuhkan berbagai penyakit termasuk sakit perut, demam, batuk dengan nyeri tenggorokan, alergi, rematik dan ulserasi oral. daging buah *Tamarindus indica L.* digunakan untuk mengobati sembelit, disentri, kehilangan nafsu makan, keracunan alkohol, infeksi cacang, *morning sickness* pada ibu hamil dan asma. Daging buah juga digunakan untuk bumbu masakan, dan sebagai bahan makanan ringan dan jus. Selain itu, jus dibuat dengan cara menyeduh daging buah ke dalam air hangat yang dapat dikonsumsi untuk meredakan nyeri tenggorokan.²⁰

2.4 Kerangka Teori



Gambar 8. Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 9. Kerangka konsep.

2.6 Hipotesis

2.6.1 Hipotesis Mayor

Hipotesis mayor pada penelitian ini adalah terdapat perbedaan diameter arteri spiralis endometrium mencit Balb/c yang diberi ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) secara oral dalam periode gestasi dengan dosis bertingkat.

2.6.1 Hipotesis Minor

Hipotesis minor penelitian ini adalah sebagai berikut :

- 1) Terdapat perbedaan diameter arteri spiralis endometrium mencit Balb/c yang diberi ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) secara oral dalam periode gestasi dengan dosis 1.365 mg/KgBB/hari.
- 2) Terdapat perbedaan diameter arteri spiralis endometrium mencit Balb/c yang diberi ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) secara oral dalam periode gestasi dengan dosis 4.095 mg/KgBB/hari.
- 3) Terdapat perbedaan diameter arteri spiralis endometrium mencit Balb/c yang diberi ekstrak kunyit asam (*Curcuma domestica* dan *Tamarindus indica*) secara oral dalam periode gestasi dengan dosis 12.285 mg/KgBB/hari.
- 4) Terdapat perbedaan diameter arteri spiralis endometrium mencit Balb/c antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.