



Efek Fukosantin Terhadap Luas Lesi Endometriosis Pada Mencit Model

Rini Aryani, Stefani Harum Sari, Fathia Kesuma Dinanti

Universitas Islam Sultan Agung Semarang

Email: riniaryani71@gmail.com, dinantifathia@gmail.com, stefaniharum@unissula.ac.id

ABSTRAK

Endometriosis merupakan penyakit ginekologi yang didefinisikan sebagai adanya pertumbuhan kelenjar dan stroma endometrium diluar rongga uterus dan mengakibatkan reaksi inflamasi kronis. Salah satu Patogenesis endometriosis berhubungan dengan inflamasi dan overekspresi proinflamasi, pelepasan sitokin pro-inflamasi, aktivasi nuclear factor-kappaB (NF-κB), serta infiltrasi makrofag dan limfosit. Mengetahui hubungan pemberian fukosantin, injeksi leuprolide acetate dan kombinasinya terhadap luas implan pada peritoneum mencit model endometriosis. Desain penelitian eksperimental dengan rancangan post-test only group design. Penelitian dilakukan pada Juli - Desember 2018 di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya. Mencit berjumlah 28 ekor yang memenuhi kriteria inklusi dibagi dalam empat kelompok masing-masing berjumlah 7 ekor. Kelompok kontrol positif (K), kelompok leuprolide acetate (P1) kelompok fukosantin (P2), kelompok kombinasi leuprolide acetate dan fukosantin (P3). Luas implan endometriosis diukur dari luas penampangnya, lalu diukur menggunakan tracing computer. Analisis data dilakukan dengan Kruskal Wallis dilanjutkan dengan uji perbedaan antarkelompok Post Hoc (Mann Whitney U Test). Didapatkan hasil yang bermakna pada perbedaan luas implan dengan $p=0,001$. Rerata luas implan cenderung tinggi pada kelompok K (control positif) ($60,45 \pm 1,74$) dan cenderung rendah pada kelompok P1 (Leuprolide acetate) ($25,79 \pm 8,22$). Fukosantin mempunyai hubungan pada luas implan endometriosis di peritoneum mencit model pada kelompok perlakuan.

Kata kunci: Endometriosis, fukosantin, luas implan.

PENDAHULUAN

Endometriosis adalah pertumbuhan jaringan kelenjar dan stroma endometrium diluar rongga uterus dan mengakibatkan reaksi inflamasi kronis (Puspita, 2022). Endometriosis memiliki prevalensi sekitar 3-10% pada perempuan usia reproduksi. Endometriosis menimbulkan banyak keluhan diantaranya nyeri dan infertilitas. Sekitar 50 % remaja dengan endometriosis memiliki gejala disminore. Endometriosis bersifat progresif dan memiliki angka kekambuhan yang tinggi sehingga diperlukan pengobatan jangka panjang (Zali et al., 2022). Salah satu patogenesis endometriosis berhubungan dengan inflamasi dan overekspresi proinflamasi, pelepasan sitokin pro-inflamasi, aktivasi nuclear factor-kappaB (NF-κB), serta infiltrasi makrofag dan limfosit. Sitokin-sitokin tersebut merupakan parameter molekuler pada endometriosis (Wu et al., 2021). NF-κB

diketahui merupakan target terapi potensial pada endometriosis. Inhibisi jalur NF-κB menurunkan ekspresi ICAM-1 dan proliferasi sel serta meningkatkan apoptosis lesi endometriosis (Selková, 2021).

Sampai saat ini terapi endometriosis hanya untuk mengurangi gejala nyeri (simptomatis). Progestin, pil kontrasepsi kombinasi, GnRh agonis dan inhibitor aromatase memiliki efek mengurangi nyeri dan progresivitas endometriosis. Namun, pemberian obat hormonal tersebut merugikan bila digunakan dalam jangka panjang yang berakibat penekanan ovulasi sehingga sulit digunakan bersamaan dengan penanganan infertilitas (Selková, 2021). Inhibitor NF-κB seperti Sulindac dan Thalidomid terbukti menghambat pertumbuhan endometriosis pada hewan coba (González-Ramos dkk., 2008). Namun demikian, kedua inhibitor NF-κB tersebut diketahui menyebabkan efek teratogenesis

pada janin (Antonucci dkk., 2012, Vargesson, 2015). Belum ada terapi yang efektif untuk endometriosis, sehingga penelitian terhadap inhibitor NF- κ B dari bahan alami diperlukan terutama untuk terapi endometriosis sebagai penyebab infertilitas.

NF- κ B memainkan peranan penting dalam kelangsungan hidup sel, proliferasi dan differensiasi dalam patogenesis endometriosis. Selain itu NF- κ B mengatur pelepasan sitokin yang menyebabkan reaksi inflamasi pada endometriosis dan mempengaruhi peningkatan kemampuan sel-sel endometriotik untuk menyerang dan menempel ke permukaan peritoneal dengan mengatur ekspresi matriks metaloproteinase serta mengatur vaskularisasi dan stress oksidatif pada sel-sel endometriotik (Kapponis dkk, 2012).

Fukosantin merupakan jenis rumput laut cokelat yang memiliki aktivitas biologis yang tinggi. Fukosantin merupakan bagian dari santofil yang potensial untuk dieksplorasi aktivitas biologisnya. Sebagai suplemen makanan kesehatan, fukosantin telah terbukti tidak memiliki sifat toksik (Fredes & Robert, 2017). Peng dkk (2011) melaporkan fukosantin memiliki aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, antikanker (Jaswir dkk, 2011), anti-obesitas, antidiabetes, antiangiogenik dan aktivitas antimalaria, dan efek pelindung pada hati, pembuluh darah otak, tulang, kulit, dan mata. Fukosantin dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan (Fung dkk, 2013; Yan dkk, 2014), anti-obesitas dan anti-diabetes (Maeda dkk, 2009; Fung 2012), anti-inflamasi (Kim dkk, 2010; Heo dkk, 2010), antikanker (Kim dkk, 2010; Kumar dkk, 2013; Martin, 2015), dan antitumor (Cho et al., 2013). Efek antiinflamasi yang dihasilkan yaitu dengan cara mensupresi aktivasi NF- κ B dan fosforilasi MAPK pada makrofag RAW 264 yang distimulasi oleh lipopolisakarida (LPS) sehingga berefek menurunkan kadar mediator proinflamasi NO, PGE₂, IL-1 β , TNF α , dan IL-6. NF- κ B dimer di sitoplasma berupa bentuk inaktif yang terikat pada inhibitor-kappaB (I κ B) pada murine model. Selain itu, Fukosantin

menginhibisi inhibitor degradasi sitoplasmik I κ B dan translokasi domain p50/p65 pada transaktivasi NF- κ B (Akmal & Kumalasari, 2022).

Aliran backflow jaringan endometrium ke rongga peritoneum menjadi patogenesis utama endometriosis. Oleh karena itu, mencit model yang digunakan untuk studi endometriosis akan di injeksi jaringan endometrium ke rongga peritoneum sehingga terjadi pertumbuhan implan endometriosis peritoneum pada mencit model (Nurhidayanti et al., 2022). Luas implan endometriosis ektopik merupakan salah satu parameter yang penting untuk mengetahui efektivitas terapi zat yang diduga memiliki efek terapi (Florio et al., 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan pemberian fukosantin dan luas implan endometriosis pada mencit model.

METODE PENELITIAN

HEWAN

Hewan coba yaitu mencit Balb/c betina yang dikembangbiakkan di pusat Veterinaria Farma Surabaya (Aufia et al., 2018). Mencit yang digunakan memiliki kriteria sebagai berikut:

- a. Kriteria inklusi
 - Umur 3 bulan
 - Berat badan 30-40 gram
- b. Kriteria eksklusi
 - Tampak sakit
 - Memiliki kelainan anatomis
 - Bunting

INDUKSI PF EKSPERIMENTAL ENDOMETRIOSIS

- Mencit disuntik Siklosporin A 10 mg/kg/hari IM di paha dengan disposable syringe 1 mL pada hari ke-1.
- Jaringan endometrium uterus dari sampel tumor jinak wanita donor dilakukan washing 2 x dan disentrifuge dengan kecepatan 2500 rpm.
- Supernatan dibuang kemudian ditambahkan PBS, penicillin 200 IU/ml dan streptomisin 200 μ gr/ml.
- Jaringan endometrium diambil dengan

- syringe 3 ml
- Sebanyak 0,1 ml suspensi jaringan endometrium disuntikkan di rongga peritoneum dengan needle No. 16 secara perlahan selama 60 detik pada hari ke-1
- Estrogen (17β -estradiol) disuntikkan dengan dosis 5,4 μ gr (0,05 mL) IM pada femur pada hari 1 dan 5
- Mencit model endometriosis diharapkan dapat terbentuk pada hari ke 14

KELOMPOK EKSPERIMEN

Mencit dibagi dalam 4 kelompok masing-masing berjumlah 7 ekor dengan cara randomisasi melalui sistem undian dengan pembagian sebagai berikut:

- K : Mencit model endometriosis tanpa perlakuan (Kontrol Positif).
- P 1 : Mencit model endometriosis diberikan Leuprolide acetate.
- P 2 : Mencit model endometriosis diberikan Fukosantin 0,6 ml/kgBB/hari.
- P 3: Mencit model endometriosis diberikan Leuprolide acetate dan Fukosantin 0,6 ml/kgbb/hari.

Semua perlakuan dimulai pada hari ke-14. Pemberian GnRH analog dan fukosantin dilakukan setiap hari selama 3 siklus estrus.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

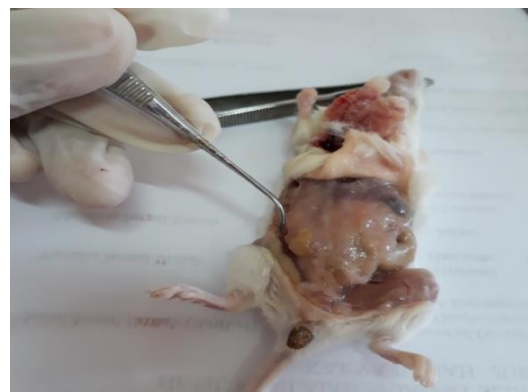
Pada penelitian ini digunakan 28 ekor mencit Balb/c betina yang berumur 3 bulan dengan berat 30-40 gram, dipilih secara random sederhana dan dibagi ke dalam 4 kelompok masing masing 7 ekor, yaitu kelompok kontrol positive (K), kelompok leuprolide acetat (P1), kelompok fukosantin 0,6 mg (P2), dan kelompok kombinasi leuprolide acetat dan fukosantin (P3). Pada saat penelitian tidak dijumpai mencit yang

mati maupun drop-out.



Hasil uji statistic pada penelitian ini menunjukkan perbedaan bermakna bila nilai $p < 0,05$. Didapatkan hasil yang bermakna pada perbedaan luas implan dengan $p = 0,001$. Tabel 1 menunjukkan rerata luas implan cenderung tinggi pada kelompok K (control positif) ($60,45 \pm 1,74$) dan cenderung rendah pada kelompok P1 (Leuprolide acetate) ($25,79 \pm 8,22$).

Gambar 11 . Implan jaringan endometriosis pada peritoneum mencit model.



Gambar 13. Pengambilan implan pada peritoneum mencit model

Kelompok	Rerata \pm SB	Median	(Min-Max)	p*
K (Kontrol positif) (n=7)	60,45 \pm 1,74	57,64	(44,99-86,40)	0,001
P1 (La) (n=7)	25,79 \pm 8,22	25,94	(15,59-38,47)	
P2 (Fs 0,6 mg) (n=7)	36,44 \pm 7,46	31,51	(28,12-45,54)	

*Uji Kruskal Wallis

B. PEMBAHASAAN

Endometriosis adalah jaringan endometrium yang terdapat di luar kavum uteri seperti di organ genitalia interna, vesika urinaria, usus, peritoneum, paru, umbilikus bahkan dapat dijumpai di mata dan otak. Lesi endometriosis tersebut tetap dipengaruhi oleh hormon *estrogen* dengan keluhan utama : nyeri dan *infertilitas*. Salah satu Patogenesis endometriosis berhubungan dengan inflamasi dan overekspresi proinflamasi, pelepasan sitokin pro-inflamasi, aktivasi nuclear factor-kappaB (NF-κB), serta *infiltrasi makrofag* dan limfosit. Target pada terapi *farmakologi* yang diberikan pada penderita *endometriosis* di dasarkan pada tahapan – tahapan molekuler yang relevan dengan *patofisiologi* penyakit ini, yang mana terdiri dari berbagai reaksi inflamasi yaitu : survival sel, proliferasi, migrasi, adhesi, invasi dan

angiogenesis. Saat ini berbagai penelitian yang ada menunjukkan peran oksidatif dan antioksidan, serta antiinflamasi dalam pathogenesis endometriosis. Leuprolide Acetat merupakan salah satu jenis GnRH Analog yang secara luas digunakan sebagai terapi medikamentosa untuk endometriosis. Obat ini akan menginduksi menopause medical dengan jalan menekan kerja reseptor GnRH di hipotalamus dan hipofisis, sehingga menyebabkan penurunan sekresi gonadotropin, supresi ovulasi dan menurunkan kadar estrogen serum.

Pemberian *Leuprolide Acetate* pada mencit model *endometriosis* di kelompok perlakuan memiliki perbedaan yang signifikan secara statistik dibanding dengan kelompok kontrol. Sehingga bisa dikatakan bahwa pemberian Leuprolide Acetate dapat menekan stres oksidatif, yang ditandai dengan penurunan rerata luas implan. Namun demikian, rerata luas implan pada kelompok yang mendapat perlakuan Leuprolide acetate saja menunjukkan hasil

yang paling rendah dibanding kelompok lainnya. The means of endometriotic implants area at peritoneal tissue of mice in the control group was 37.04 mm², in the leuprolide acetate group was 25,94 mm², in the fucoxanthine group was 31,51 mm², and the implants area in the combination group was 33,96 mm².

Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak adanya pengendalian faktor- factor perancu penelitian ini . Keterbatasan yang lain adalah perlakuan yang diberikan pada setiap kelompok menggunakan cara yang berbeda yaitu fukosantin diberikan per oral, leuprolide acetate diberikan dengan cara injeksi, serta kelompok control tidak diberikan placebo dimana hal ini dapat mempengaruhi farmakologi perlakuan maupun respon tubuh mencit.

KESIMPULAN

Fukosantin mempunyai hubungan pada luas implan kelenjar endometriosis di peritoneum mencit model pada kelompok perlakuan.

DAFTAR PUSTAKA

- Akmal, S. Z., & Kumalasari, D. (2022). Online learning readiness and well being of Indonesian college students during the pandemic: Academic stress as a moderator. *Jurnal Psikologi Ulayat*, 9(1), 46–66.
- Aufia, W., Amal, S., & Marfu'ah, N. (2018). Uji toksisitas sub akut infusa daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.) terhadap histopatologi hati mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c. *Pharmasipha: Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 2(1), 1–8.
- Cho, S. W., Lee, E. J., Kim, H., Kim, S. H., Ahn, H. Y., Kim, Y. A., Yi, K. H., Park,

- D. J., Shin, C. S., & Ahn, S.-H. (2013). Dickkopf-1 inhibits thyroid cancer cell survival and migration through regulation of β -catenin/E-cadherin signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 366(1), 90–98.
- Florio, M., Gunasekaran, K., Stolina, M., Li, X., Liu, L., Tipton, B., Salimi-Moosavi, H., Asuncion, F. J., Li, C., & Sun, B. (2016). A bispecific antibody targeting sclerostin and DKK-1 promotes bone mass accrual and fracture repair. *Nature Communications*, 7(1), 1–14.
- Fredes, C., & Robert, P. (2017). Maqui (*Aristotelia chilensis* (Mol.) Stuntz). *Fruit and Vegetable Phytochemicals: Chemistry and Human Health, 2nd Edition*, 1127–1136.
- Nurhidayanti, A., Nofianti, E., Kuswanto, H., Wilujeng, I., & Suyanta, S. (2022). Analisis Kemandirian Belajar Peserta Didik SMP Melalui Implementasi LKPD Discovery Learning Berbantuan Augmented Reality. *Jurnal Pendidikan Sains Indonesia*, 10(2), 312–328.
- Puspita, A. I. M. (2022). *PENGARUH KURKUMIN SEBAGAI AGEN ANTI-INFLAMASI PADA WANITA ENDOMETRIOSIS (Studi Literature)*. Universitas Islam Sultan Agung.
- Selková, K. (2021). *Endometrióza, jej etiopatogenéza a vplyv na ženskú plodnosť*.
- Wu, Y., Zeng, Z., Guo, Y., Song, L., Weatherhead, J. E., Huang, X., Zeng, Y., Bimler, L., Chang, C.-Y., & Knight, J. M. (2021). *Candida albicans* elicits protective allergic responses via platelet mediated T helper 2 and T helper 17 cell polarization. *Immunity*, 54(11), 2595–2610.
- Zali, F., Erabi, S., Akhtari, E., & Bagheriani, N. (2022). Dysmenorrhea Treatment and its Complications According to Al-Zahrawi. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 13(4), 464–467.