

**Efek Ekstrak Daun Ciplukan (*Physalis minima L.*) terhadap Kadar Malondialdehid
Tulang Mandibula Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar
Pasca Ovariektomi**

Nur Permatasari*, Yuliana R Kumala, Tito Sulakso*****

*Departemen Oral Biologi PSPDG Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

**Departemen Konservasi Gigi PSPDG Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

***Mahasiswa PSPDG Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

E-mail : permatasarirazaq@ymail.com

ABSTRAK

Estrogen mempunyai peran sebagai antioksidan yang dapat menekan aktivitas radikal bebas. Keadaan hipoestrogen pada wanita menopause dapat mempengaruhi penurunan sistem antioksidan yang akan menyebabkan stres oksidatif. Sebagai akibatnya terjadi berbagai kelainan, salah satunya yaitu peningkatan resiko periodontitis. Terjadinya stres oksidatif dapat ditandai dengan peningkatan kadar MDA (Malondialdehid), karena MDA merupakan biomarker biologis peroksidasi lipid untuk menilai stres oksidatif. Menurut penelitian sebelumnya daun ciplukan (*Physalis minima L.*) dengan unsur physalin yang dikandungnya diduga merupakan tumbuhan yang mengandung fitoestrogen karena memiliki efek estrogenik dan sifat antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak metanol daun ciplukan terhadap penurunan kadar MDA tulang mandibula pada tikus wistar pasca ovariektomi. Studi eksperimental ini menggunakan metode *randomized post test only controlled group design*. Hewan coba sebanyak 24 ekor tikus dibagi secara acak menjadi 6 kelompok yang masing-masing terdiri atas 4 ekor tikus, yaitu tikus normal (K1), tikus ovariektomi 4 minggu (K2), tikus ovariektomi 8 minggu (K3), dan tikus ovariektomi 8 minggu yang diberi ekstrak metanol daun ciplukan pada akhir 4 minggu pertama ovariektomi dengan tiga dosis berbeda yaitu 500 mg/kgBB (K4), 1.500 mg/kgBB (K5), dan 2.500 mg/kgBB (K6) selama 4 minggu. Untuk mengetahui kadar MDA tulang mandibula digunakan metode uji thiobarbituric acid (TBA). Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar MDA tulang mandibula tikus wistar pasca ovariektomi dapat dihambat pada dosis 500 mg/kgBB, sedangkan dosis 1.500 mg/kgBB dan 2.500 mg/kgBB dapat memperbaiki kadar MDA tulang mandibula seperti normal. Terdapat korelasi yang kuat dengan arah negatif antara dosis ekstrak metanol daun ciplukan dengan kadar MDA tulang mandibula ($r=-0,719$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak methanol daun ciplukan (*Physalis minima L.*) dapat menurunkan kadar MDA tulang mandibula tikus wistar pasca ovariektomi.

Kata Kunci: Daun Ciplukan, Estrogen, Ovariektomi, MDA Tulang Mandibula

ABSTRACT

*Estrogen plays an important role as an antioxidant that can suppress the activity of free radicals. Hypoestrogen condition in menopausal women can affect the decrease of antioxidant system that in turn causes oxidative stress; as a result various anomalies one of which is the increase risk of periodontitis occur. Oxidative stress can be characterized by the increase of MDA level (Malondialdehyde), because MDA is a biological biomarker of lipid peroxidase to assess oxidative stress. According to the previous studies, ciplukan leaf (*Physalis minima* L.) with its physalin element is assumed as the plant that has phytoestrogen characteristics because it has estrogenic and antioxidant effects. The purpose of this study was to determine the effect of administering the methanol extract of ciplukan leaf on the reduction of MDA level of mandibular bone on rats after ovariectomy. This experimental study used randomized post test only controlled group design as its method. 24 rats were randomly assigned into 6 groups and each group consisted of 4 rats: normal rats (K1), 4 week ovariectomy treated rats (K2), 8 week ovariectomy treated rats (K3), and 8 week ovariectomy treated rats that were administered with the methanol extract of ciplukan leaves at the end of the first 4 weeks during ovariectomy administration with three different doses: 500 mg/kgBB (K4), 1.500 mg/kgBB (K5), and 2.500 mg/kgBB (K6) for 4 weeks. Thiobarbituric acid test (TBA) method was used to determine the levels of MDA wistar rat mandibular bone . The result shows that the increase of MDA level in mandibular bone of wistar rats after ovariectomy can be inhibited with the use of 500 mg/kgBB dose, while 1.500 mg/BB and 2.500 mg/kgBB can restore the MDA level in mandibular bone similar to normal. There is a strong correlation with negative direction between the dose of methanol extract of ciplukan leaf and MDA level in mandibular bone ($r = -0,719$). The conclusion of the study is that the methanol extract of ciplukan leaves (*Physalis minima* L.) can reduce MDA levels in mandibular bone of wistar rats after ovariectomy.*

Keywords: *Physalis minima* L. leaf, Estrogen, Ovariectomy, Mandibular Bone MDA

PENDAHULUAN

Menopause adalah berhentinya menstruasi yang disebabkan oleh hilangnya aktivitas folikel ovarium. Menopause alamiah terjadi pada akhir periode menstruasi dan sekurang-kurangnya selama 12 bulan tidak mengalami menstruasi. Kondisi ini bukan disebabkan oleh hal yang patologis.¹ Saat menopause ovarium berhenti memproduksi estrogen, akibatnya sistem reproduksi akan terhenti secara bertahap.² Estrogen adalah hormone steroid seks endogen yang diproduksi oleh ovarium, korteks adrenal, testis, dan plasenta pada masa kehamilan.³ Estrogen mempunyai peran sebagai antioksidan yang dapat menekan aktivitas radikal bebas.⁴ Estrogen konsentrasi tinggi dapat berperan sebagai *free radical scavenger* dan juga dapat menginduksi antioksi dan enzimatis endogen seperti *manganese superoxide dismutase* (MnSOD), *heme oxygenase*, *thioredoxin*, *glutathione peroxidase* (GPx).⁵ Kondisi hipoestrogen pada wanita menopause akan meningkatkan stres oksidatif di dalam tubuh.⁶ Peningkatan stres oksidatif secara drastis di dalam tubuh dapat terjadi akibat penurunan kadar estrogen sebagai antioksidan.⁷ Stres oksidatif terjadi karena ketidakseimbangan antara prooksidan dengan antioksidan, dimana produksi radikal bebas melebihi kemampuan penghambat radikal alami atau mekanisme *scavenging*. Mekanisme penghambat radikal bebas terdiri dari antioksidan endogen dan eksogen. Akibatnya radikal bebas merusak sel dengan bereaksi dengan makromolekul sel melalui proses peroksidasi lipid, oksidasi DNA, dan

protein.⁸ *Malondialdehyde* (MDA) merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid di dalam tubuh, dan biasanya digunakan sebagai biomarker biologis peroksidasi lipid untuk menilai stress oksidatif.⁹ Konsentrasi MDA yang tinggi merupakan bukti status antoksidan tubuh yang rendah, sehingga tidak dapat mencegah reaktivitas senyawa radikal bebas.¹⁰ Periodontitis adalah inflamasi pada jaringan periodontal gigi yang terdiri dari gingiva, ligament periodonsium, sementum, dan tulang alveolar.¹¹ *American Society for Reproductive Medicine* menyebutkan bahwa sepuluh juta orang mengalami periodontitis, dan 14 juta wanita menopause mengalami massa tulang yang rendah yang merupakan risiko tinggi terjadinya periodontitis berat.¹² Keberadaan reseptor estrogen pada jaringan di rongga mulut menunjukkan bahwa jaringan di daerah tersebut juga menjadi organ target estrogen. Pada jaringan periodontal, berkurangnya kadar estrogen pada masa menopause dihubungkan dengan peningkatan resorpsi tulang alveolar, kehilangan perlekatan jaringan periodontal, peningkatan keparahan penyakit periodontal, dan kehilangan gigi.¹³ Periodontitis merupakan salah satu penyakit inflamasi pada rongga mulut yang memiliki keterkaitan dengan stres oksidatif. Kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas diduga menjadi penyebab berbagai penyakit termasuk periodontitis. Kadar ROS (*reactive oxygen species*) yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan pada gingiva, ligamen periodontal, dan tulang alveolar.¹⁴ Fitoestrogen merupakan komponen dari tumbuhan yang memiliki

aktivitas biologis menyerupai estrogen (17- β -estradiol).¹ Tujuan utama pada jalur klasik estrogen dan fitoestrogen adalah dapat memodulasi eNOS dan ekspresi gen antioksidan melalui interaksi kompleks reseptor dengan *estrogen response element* (ERE) pada regio promoter gen target, hal ini menyebabkan penurunan produksi ROS meningkatkan fungsi endotel, dan menurunkan tekanan darah in vivo.⁵ Ciplukan (*Physalis minima L.*) merupakan salah satu bahan alam atau tanaman yang diduga dapat menjadi senyawa fitoestrogen. Pada kultur sel endotel (HUVECs), pemberian ekstrak daun ciplukan dapat memicu sinyal transduksi Ca^{2+} , ekspresi *endothelial nitric oxide* (eNOS) dan nitric oxide (NO). Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak daun ciplukan kemungkinan merangsang transkripsi gen yang berperan pada ekspresi eNOS, sehingga dapat diduga bahwa ekstrak daun ciplukan bekerja serupa dengan estrogen (*estrogen like substance*) yaitu dapat berikatan dengan reseptor estrogen terutama reseptor beta. Hasil kajian teoritis menunjukkan bahwa dalam daun ciplukan terkandung senyawa dengan unsure steroid yaitu physalin. Dengan demikian diduga physalin-lah yang mempunyai efek yang serupa dengan kerja estrogen.¹⁵ Berdasarkan fakta di atas, perlu diteliti lebih lanjut tentang efek pemberian ekstrak daun ciplukan yang mengandung physalin sebagai alternative terapi fitoestrogen pada tikus ovariektomi untuk menurunkan jumlah radikal bebas pada tulang mandibula yang ditandai dengan penurunan kadar MDA.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian.

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental murni (*true experimental design*) dilaboratorium dengan menggunakan metode *Randomized Post Test Only Controlled Group Design*.

Sampel Penelitian.

Penelitian ini menggunakan hewan uji berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar betina. Sampel berjumlah 24 ekor yang kemudian dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol negative (K1), kelompok ovariektomi 4 minggu (K2), kelompok ovariektomi 8 minggu (K3), dan 3 kelompok ovariektomi 4 minggu yang kemudian diberikan ekstrak metanol daun ciplukan dosis 500 mg/kgBB (K4), 1.500 mg/kgBB (K5), dan 2.500 mg/kgBB (K6) selama 4 minggu. Setelah itu, pada keenam kelompok tersebut dilakukan pembedahan tulang mandibula. Kemudian dilakukan penghalusan tulang mandibula dengan bur, dan hasilnya diukur dengan uji thiobarbituric acid (TBA) untuk mengetahui kadar MDA tulang mandibula.

Prosedur Ovariektomi.

Alat dan bahan yang telah disterilkan disusun di atas meja kerja. Berat badan tikus ditimbang, lalu tikus difiksasi dalam posisi supinasi. Dilakukan anestesi menggunakan ketamini.m dengan dosis 40mg/kgBB. Bulu abdomen dicukur kira-kira 1 cm di atas garis kedua ovarium kemudian dilakukan sterilisasi menggunakan alcohol 70% dan betadine

solution. Setelah itu tutup dengan duk steril. Dilakukan insisi transabdominal kira-kira di atas uterus sepanjang 1,5-2 cm selapis demi selapis sampai menembus dinding peritoneum, luka insisi ditarik ke lateral kanan dan kiri menggunakan hak. Uterus dicari dengan menelusuri kornu uterus-oviduct-ovarium. Oviduct dan ovarium dibebaskan dari jaringan lemak dan jaringan ikat sekitarnya. Selanjutnya oviduct bagian distal dan ovarium diligasi. Kemudian oviduct dan ovarium diangkat, luka potongan diberi basitrasin serbuk (Nebacetin). Prosedur yang sama dilakukan untuk ovarium kanan. Luka insisi ditutup atau dijahit lapis demi lapis dengan benang, kemudian luka diolesi dengan betadine dan diberi Nebacetin, ditutup dengan kasa steril. Kemudian diberikan Gentamycin i.m dengan dosis 60-80 mg/kgBB 1 kali perhari selama 3 hari, dan Novalgin i.m dengan dosis 0,3 ml selama 1 hari. Tikus yang telah diovariectomi dipindah ke dalam kandang pemulihan. Tiap kandang berisi 1 ekor. Tikus diamati terus sampai sadar. Selama pemeliharaan, tikus diberi makan dan minum yang cukup, cahaya terang atau gelap bergantian selama 12 jam dan dalam suhu kamar.

Prosedur Ekstraksi.

Daun ciplukan dikeringkan dan dihaluskan dengan blender sampai halus. Bubuk kering daun ciplukan ditimbang sebanyak 100 gr, kemudian dimasukkan ke dalam gelas erlenmeyer ukuran 1 liter. Direndam dengan larutan metanol sampai volume 900 ml. Dikocok sampai benar-benar tercampur (\pm 30

menit). Didiamkan 1 malam sampai mengendap. Lapisan atas campuran methanol dengan zat aktif yang sudah tercampur pelarut diambil dengan menggunakan kertas saring. Proses perendaman ini dilakukan sampai 3 kali. Larutan hasil rendaman ditampung dan dibiarkan mengendap. Endapan dipisahkan dari larutan yang tidak mengendap, larutan yang tidak mengendap dimasukkan dalam labu evaporasi 1 liter. Labu evaporasi dipasang pada evaporator, *water bath* diisi dengan air sampai penuh. Semua rangkaian alat termasuk rotary evaporator, pemanas water bath (atur sampai 90°C atau sesuai dengan titik didih pelarut) dipasang, kemudian disambungkan dengan aliran listrik. Larutan metanol dibiarkan memisah dengan zat aktif yang sudah ada dalam labu evaporasi. Ditunggu sampai aliran metanol berhenti menetes pada labu penampung (\pm 1,5 sampai 2 jam untuk 1 labu). Ekstrak kental dioven pada suhu 70°C untuk menghilangkan pelarut metanol yang tersisa. Hasil yang diperoleh kira-kira $\frac{1}{4}$ dari bahan alam kering. Hasil ekstraksi dimasukkan dalam botol plastik dan disimpan dalam freezer.

Prosedur uji Thiobarbituric Acid (TBA).

Uji TBA merupakan metode yang digunakan untuk mengukur kadar MDA. Pertama-tama tulang mandibula yang telah dihaluskan ditimbang sebanyak 50 mg lalu dimortal dengan ditambahkan buffer fosfat sebanyak 1 cc. Selanjutnya ditambahkan TCA 100% sebanyak 250 mikroliter, HCl 1 N 200 mikroliter, Natio Barbiturat 1% sebanyak 200

mikroliter. Kemudian dipanaskan pada air dengan suhu 100°C selama 20-25 menit. Setelah itu, dilakukan sentrifugasi pada kecepatan 2000 rpm kemudian diambil supernatan atasnya untuk dijadikan 3 cc dengan ditambahkan aquabides atau buffer fospat. Selanjutnya hasil diukur menggunakan spektrofotometer panjang gelombang 532nm, dan konsentrasi MDA tulang mandibula diukur dengan menggunakan kurva kerja MDA.

Analisis Data.

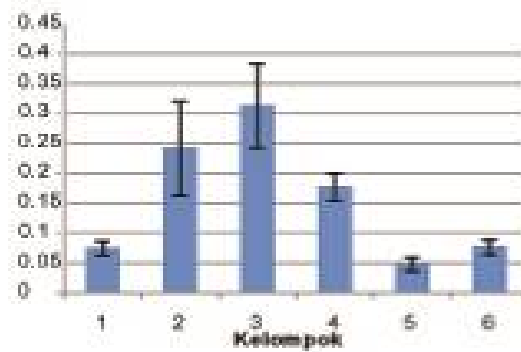
Hasil pengukuran kadar MDA tulang mandibula pada tikus kontrol dan perlakuan dianalisa secara statistic dengan menggunakan program SPSS 19.00 for Windows dengan tingkat signifikasi 0,05 (p = 0,05) dan taraf kepercayaan 95% (α=0,05). Metode analisis menggunakan uji normalitas data (Kolmogorov-Smirnov), uji homogenitas varian (Levene test), uji Oneway ANOVA, uji Post hoc LSD dan uji korelasi Pearson.

HASIL PENELITIAN

Kadar MDA Tulang Mandibula. Penyajian data hasil pengukuran kadar MDA tulang mandibula ditulis dengan cara mean ± standar deviasi. Hasil pengukuran kadar MDA tulang mandibula adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil Pengukuran Kadar MDA Tulang Mandibula (ng/50mg) Kelompok Perlakuan Mean ± SD

1	0,07 ± 0,01	4	0,18 ± 0,02
2	0,24 ± 0,08	5	0,05 ± 0,01
3	0,31 ± 0,07	6	0,07 ± 0,01



Gambar 1. Diagram Rerata dan Standar Deviasi Kadar MDA Tulang Mandibula pada masing-masing Kelompok

Keterangan:

- Kelompok 1 : Kelompok kontrol negatif, tikus tidak diberi perlakuan
- Kelompok 2 : Kelompok tikus yang diberi perlakuan ovariectomi 4 minggu
- Kelompok 3 : Kelompok tikus yang diberi perlakuan ovariectomi 8 minggu
- Kelompok 4 : Kelompok tikus yang telah diovariectomi 4 minggu + ekstrak daun ciplukan 500 mg/kgBB selama 4 minggu
- Kelompok 5 : Kelompok tikus yang telah diovariectomi 4 minggu + ekstrak daun ciplukan 1.500 mg/kgBB selama 4 minggu
- Kelompok 6 : Kelompok tikus yang telah diovariectomi 4 minggu + ekstrak daun ciplukan 2.500 mg/kgBB selama 4 minggu

Uji Kolmogorov-Smirnov.

Uji ini bertujuan untuk mengetahui normalitas data, suatu data dikatakan memiliki sebaran normal jika nilai p>0,05.¹⁶ Hasil dari uji

normalitas data didapatkan bahwa data untuk semua kelompok mempunyai sebaran normal ($p > 0,05$) dengan nilai $p = 0,161$ sehingga dapat disimpulkan bahwa data tersebut menyebar mengikuti sebaran normal.

Uji Homogenitas Varian.

Pada uji homogenitas (Levene) suatu data dikatakan memiliki varian yang normal bila nilai signifikansi $p > 0,05$.¹⁶ Pada table uji homogenitas didapatkan bahwa data mempunyai varian yang sama ($p > 0,05$) dengan nilai $p = 0,07$.

Uji One Way ANOVA.

Pada uji statistic ini, dapat diketahui apakah terdapat perbedaan jumlah kadar MDA tulang mandibula yang signifikan antar kelompok. Perbedaan rata-rata jumlah kadar MDA tulang mandibula dianggap signifikan apabila nilai $p < 0,05$. Dari hasil pengujian didapatkan bahwa nilai $p = 0,000$ dan berdasarkan hasil tersebut maka dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan jumlah kadar MDA tulang mandibula yang bermakna antar dua kelompok yang berbeda.

Uji Post Hoc.

Analisis mengenai perbedaan jumlah dari keenam kelompok dapat diketahui dalam Post Hoc Multiple Comparisons test. Metode Post Hoc yang digunakan adalah uji LSD (*Least Significant Difference*). Pada uji Post Hoc LSD, suatu data dikatakan berbeda secara bermakna apabila nilai signifikansi $p < 0,05$ serta pada interval kepercayaan 95%. Berdasarkan output uji tersebut

didapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 2. Hasil Uji Komparasi Multiple Kadar MDA Tulang Mandibula

Nilai p	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	0,000	0,000	0,005	0,408	0,962
K2	0,000	-	0,038	0,057	0,000	0,000
K3	0,000	0,038	-	0,000	0,000	0,000
K4	0,005	0,057	0,000	-	0,001	0,005
K5	0,408	0,000	0,000	0,001	-	0,382
K6	0,962	0,000	0,000	0,005	0,382	-

Keterangan:

$p < 0,05$ = terdapat perbedaan bermakna antara dua kelompok

$p > 0,05$ = tidak terdapat perbedaan bermakna antara dua kelompok

Uji Korelasi Pearson.

Uji ini digunakan untuk membuktikan korelasi antara peningkatan dosis ekstrak methanol daun ciplukan terhadap kadar MDA tulang mandibula tikus wistar pasca ovariektomi. Hasil dari perhitungan korelasi pearson terhadap data penelitian adalah sebagai berikut :

Kekuatan korelasi (r) = -0,719 dengan demikian terdapat korelasi yang kuat antara dosis ekstrak metanol daun ciplukan dengan kadar MDA tulang mandibula tikus wistar.

Arah korelasi adalah negatif, sehingga semakin besar dosis ekstrak metanol daun ciplukan, maka semakin kecil kadar MDA tulang mandibula tikus wistar.

Nilai $p = 0,008$, dengan demikian terdapat korelasi yang signifikan antara dosis ekstrak metanol daun ciplukan dengan kadar MDA tulang mandibula tikus wistar ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak metanol daun ciplukan (*Physalis minima L.*) terhadap penurunan kadar MDA tulang mandibula pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar pasca ovariektomi. Hasil perhitungan rata-rata kadar MDA tulang mandibula kelompok tikus normal adalah $0,07 \pm 0,01$ ng/50mg. Hal ini dapat terjadi karena dalam kondisi normal tubuh juga menghasilkan radikal bebas. Radikal bebas sebenarnya adalah suatu mekanisme biokimia yang normal yang terjadi di dalam tubuh. Radikal bebas sangat diperlukan bagi kelangsungan beberapa fisiologis dalam tubuh, terutama untuk transportasi elektron.¹⁷ Mitokondria merupakan penghasil radikal bebas terbesar dalam tubuh.¹⁸ Pada proses pembentukan energi didalam mitokondria terjadi transport elektron, namun sebagian dari proses tersebut mengalami kebocoran dan membentuk radikal bebas. Karena adanya radikal bebas tersebut, maka memungkinkan terpicunya peroksidasi lipid pada membran sel dan menghasilkan MDA.¹⁹ Dari hasil analisis statistic didapatkan bahwa terdapat peningkatan kadar MDA tulang mandibula yang bermakna pada kelompok tikus 4 minggu pasca ovariektomi dibandingkan dengan kelompok tikus normal. Begitu pula pada kelompok tikus 8 minggu pasca ovariektomi juga didapatkan peningkatan kadar MDA tulang mandibula yang bermakna apabila dibandingkan dengan kelompok tikus 4 minggu pasca ovariektomi dan kelompok tikus normal. Kondisi hipoestrogen setelah

ovariektomi akan meningkatkan kadar MDA tikus dikarenakan terjadi peningkatan stress oksidatif di dalam tubuh.⁶ Hal tersebut juga menunjukkan bahwa semakin lama terjadinya kondisi hipoestrogen membuat kadar SOD menjadi semakin turun, akibatnya radikal bebas juga semakin meningkat.²⁰ Pada keadaan premenopause, estrogen mempunyai peran sebagai antioksidan yang dapat menekan aktivitas radikal bebas.⁴ Penyakit periodontal berupa kerusakan pada gingiva, ligament periodontal, dan tulang alveolar berkaitan dengan ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan.¹⁴

Keberadaan reseptor estrogen pada jaringan di rongga mulut menunjukkan bahwa jaringan rongga mulut juga menjadi organ target estrogen.¹³ Sehingga dapat disimpulkan bahwa keadaan hipoestrogen akan menyebabkan terjadinya penurunan aktivitas antioksidan yang berasal dari estrogen, akibatnya terjadilah stres oksidatif di dalam tubuh. Dengan adanya reseptor estrogen pada jaringan didalam rongga mulut maka jaringan di dalam rongga mulut juga akan mengalami stress oksidatif, dimana periodontitis merupakan dampak dari stres oksidatif tersebut. Hal ini membuktikan adanya hubungan antara stres oksidatif pada kondisi hipoestrogen dengan terjadinya periodontitis. Hasil uji Post Hoc LSD menunjukkan adanya penurunan kadar MDA tulang mandibula yang tidak signifikan pada kelompok tikus 4 minggu pasca ovariektomi yang diberi ekstrak metanol daun ciplukan dengan dosis 500 mg/kgBB selama 4 minggu

dibandingkan dengan kelompok tikus 4 minggu pasca ovariektomi yang tidak diberi ekstrak metanol daun ciplukan. Sedangkan kadar MDA tulang mandibula pada kelompok tikus 4 minggu pasca ovariektomi yang diberi ekstrak methanol daun ciplukan dengan dosis 1.500 mg/kgBB dan 2.500 mg/kgBB selama 4 minggu mengalami penurunan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok tikus 4 minggu dan 8 minggu pasca ovariektomi yang tidak diberi ekstrak methanol daun ciplukan. Penurunan kadar MDA tulang mandibula pada kelompok tikus yang diberi ekstrak metanol daun ciplukan dengan dosis 500 mg/kgBB, 1.500 mg/kgBB, dan 2.500 mg/kgBB ini sesuai dengan hipotesa bahwa ekstrak metanol daun ciplukan (*Physalis minima L.*) dengan efekitoeostrogen yang dimilikinya mampu menurunkan kadar MDA tulang mandibula pada tikus wistar pasca ovariektomi.

Kadar MDA tulang mandibula pada kelompok tikus 4 minggu pasca ovariektomi yang diberi ekstrak methanol daun ciplukan dengan dosis 500 mg/kgBB didapatkan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan kelompok kontrol negatif, sedangkan kadar MDA tulang mandibula pada kelompok tikus 4 minggu pasca ovariektomi yang diberi ekstrak metanol daun ciplukan dengan dosis 1.500 mg/kgBB dan 2.500 mg/kgBB selama 4 minggu perbedaannya tidak signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak methanol daun ciplukan dosis 1.500 mg/kgBB dan 2.500 mg/kgBB merupakan dosis yang dapat memperbaiki kadar MDA

tulang mandibula tikus wistar pasca ovariektomi, karena dosis tersebut dapat menurunkan kadar MDA tulang mandibula tikus pasca ovariektomi mendekati kadar MDA tulang mandibula tikus normal, sedangkan ekstrak metanol daun ciplukan dosis 500mg/kgBB hanya dapat menghambat peningkatan kadar MDA tulang mandibula tikus wistar pasca ovariektomi. Tumbuhan ciplukan (*Physalis minima L.*) diduga merupakan tumbuhan yang mengandung fitoestrogen yang dibuktikan pada penelitian terdahulu, pada penelitian tersebut ditemukan bahwa ekstrak daun ciplukan bersifat vasodilator dan bekerja melalui antagonis nonkompetitif reseptor alfa-1 adrenergik. Penelitian selanjutnya, pemberian ekstrak daun ciplukan dapat memicu sinyal transduksi Ca^{2+} , ekspresi *endothelial nitric oxide* (eNOS), dan *nitric oxide* (NO). Hasil kajian teoritis menunjukkan bahwa dalam daun ciplukan terkandung senyawa dengan unsure steroid yaitu physalin, pada penelitian berikutnya pemberian physalin ternyata juga dapat memicu sinyal transduksi Ca^{2+} , ekspresi eNOS pada sel endotel. Hasil tersebut menguatkan dugaan bahwa ekstrak daun ciplukan dengan physalin yang dikandungnya mempunyai efek *estrogen-like substance*.¹⁵ Tujuan utama pada jalur klasik estrogen dan fitoestrogen adalah dapat memodulasi eNOS dan ekspresi gen antioksidan melalui interaksi kompleks reseptor dengan *estrogen response element* (ERE) dan/atau *antioxidant response element* (ARE) pada regio promotor gen target. *Antioxidant response element* (ARE) yang terangsang oleh estrogen atau

fitoestrogen ini dapat meningkatkan produksi SOD yang diikuti dengan penurunan ROS.⁵ Pada hasil akhirnya didapatkan bahwa terdapat korelasi yang kuat ($r=-0,719$) dan signifikan ($p= 0,008$) mengenai hubungan antara peningkatan dosis ekstrak methanol daun ciplukan dengan kadar MDA tulang mandibula tikus wistar. Arah korelasi adalah negatif, yang berarti semakin besar dosis ekstrak metanol daun ciplukan, maka semakin kecil kadar MDA tulang mandibula tikus wistar. Hasil penelitian ini semakin menguatkan hipotesis penelitian, bahwa pemberian ekstrak methanol daun ciplukan (*Physalis minima L.*) dapat menurunkan kadar MDA tulang mandibula tikus wistar pasca ovariektomi. Pada pemberian ekstrak methanol daun ciplukan dengan dosis 500 mg/kgBB didapatkan hasil kadar MDA tulang mandibula yang dipertahankan tidak berbeda secara signifikan setaraf dengan kelompok 4 minggu pasca ovariektomi, sedangkan dosis 1.500 mg/kgBB dan 2.500 mg/kgBB dapat memperbaiki kadar MDA tulang mandibula mendekati normal.

KESIMPULAN

1. Hipotesis penelitian telah terbukti. Pemberian ekstrak methanol daun ciplukan (*Physalis minima L.*) dapat menurunkan kadar MDA (Malondialdehid) tulang mandibula pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar pasca ovariektomi.
2. Terdapat hubungan *dose response* antara ekstrak methanol daun ciplukan dengan penurunan kadar MDA tulang

mandibula tikus wistar pasca ovariektomi, dimana terdapat korelasi yang kuat dengan arah negatif, yang berarti semakin meningkatnya dosis ekstrak metanol daun ciplukan maka semakin kecil kadar MDA tulang mandibula.

3. Kadar MDA tulang mandibula pada kelompok ovariektomi mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, dan kondisi hipoestrogen pasca ovariektomi yang semakin lama terjadi akan semakin meningkatkan kadar MDA tulang mandibula. Pemberian ekstrak metanol daun ciplukan pada dosis 500 mg/kgBB dapat menghambat peningkatan kadar MDA tulang mandibula tikus wistar pasca ovariektomi.
4. Pemberian ekstrak metanol daun ciplukan dosis 1.500 mg/kgBB dan 2.500 mg/kgBB dapat memperbaiki kadar MDA tulang mandibula tikus wistar pasca ovariektomi seperti keadaan normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Proverawati, A. 2010. Menopause dan Sindrome Premenopause. ogyakarta: Nuha Medika.
2. Verawaty, N dan Rahayu, L. 2012. Merawat dan Menjaga Kesehatan Seksual Wanita. Tanya Jawab Lengkap Seputar Kesehatan Seksual Wanita. Bandung : Grafindo Media Pratama.
3. Suherman, K. 2007. Farmakologi dan

- Terapi. Edisi 5 Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
4. Badeau M. 2008. Genistein and 17 β -Estradiol Fatty Acid Esters and The Structure-Related Antioxidant Activity of Estrogens on Lipoproteins. Disertasi. Faculty Medicine, University of Helsinki.
 5. Mahn, K. Borrás, C. Knock, G. Taylor, P. Khan, I. Sugdem, D., et al. 2005. Dietary Soy Isoflavones Induced Increase in Antioxidant and eNOS Gene Expression Lead to Improved Endothelial Function and Reduced Blood Pressure in Vivo. The FASEB journal express article 10.1096/Fj. 05-4008.
 6. Kumru, S., Aydin, S., Aras, A., Gursu, M. and Gulcu F. 2005. Effects of Surgical Menopause and Estrogen Replacement Therapy on Serum Paraoxonase Activity and Plasma Malondialdehyde Concentration. Gynecologic and Obstetric Investigation;59:108-112.
 7. Kintono, Rio. 2009. Pengaruh Pemberian Ekastrak Kacang Tunggak Terhadap kadar MDA(Malondialdehid) Serum Tikus yang Di ovariektomi. Tugas Akhir. Tidak Diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya : Malang.
 8. Siswonoto, S. 2008. Hubungan Kadar Malondialdehid Plasma dengan Keluaran Klinis Stroke Iskemik Akut. Tesis. Tidak Diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
 9. Arkhaesi N. 2008. Kadar Malondialdehyde (MDA) Serum Sebagai Indikator Prognosis Keluaran pada Sepsis Neonatorum. Tesis. Tidak Diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro : Semarang.
 10. Winarsi H. 2004. Respons Hormonal dan Imunologis Wanita Premenopause terhadap Minuman Fungsional Berbahan Dasar Susu Skim yang Disuplementasi dengan Isoflavon Kedelai dan Zn. Tesis. Tidak Diterbitkan. Institut Pertanian Bogor : Bogor.
 11. Fedi P, Vernino A, Gray J. 2004. Silabus Periodontal Edisi 4. Jakarta: EGC.
 12. Morgan G and Hamilton C. 2003. Obstetri dan Ginekologi: Panduan Praktik. Edisi 2.
 13. Rusi M. Syamsi dan Ramona P. Kapoh (Penterjemah). 2009. Jakarta : EGC
 14. Mahdiyah, Yuliana. 2008. Analisis Faktor-faktor yang Mempengaruhi Keparahan Penyakit Periodontal Wanita Menopause. Dentika Dental Jurnal.
 15. Shafie. 2011. Mekanisme Inflamasi, Radikal Bebas, dan Peranan Antioksidan Pada Penyakit Periodontal, (Online), (<http://repository.u.ac.id/bitstream/123456789/24568/3/Chapter%2011.pdf>, diakses tanggal 11 Oktober 2012).
 16. Permatasari, N. 2007. Efek Non Genomik dan Genomik Daun Ceplukan pada Sel Endotel Pembuluh Darah Manusia (HUVECs). Laporan Hasil Penelitian. Tidak Diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
 17. Dahlan, M. Sopiudin. 2006. Statika Untuk Kedokteran dan Kesehatan : Uji Hipotesis. Jakarta: Bina Mitra Press.
 18. Husaini MA. 2001. Gizi, Proses Penuaan

- dan Umur Panjang. Cermin Dunia Kedokteran 73: 22-25.
19. Mimic-Oka, Jasmina, Dragan V., Tatjana P. Free Radicals in Cardiovascular Diseases. *Medicine and Biology*, 1999, 6(1):11-22.
20. Favier, A. 1995. *Analysis of Free Radicals in Biological Systems*. Birkhauser Verlag, Basel.
21. Strehlow K, Rotter S, Wassman S, Adam O, Grohe C, Laufs K, Bohm M, Nickenig G. 2003. Modulation of Antioxidant Enzyme Expression and Function by Estrogen. *Circ Res*. Jul 25 ; 93 (2) : 170-7.
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816884>, diakses pada tanggal Oktober 2012).