



The Thickness of Endometrium after Given Fennel Seed Extract (*Foeniculum Vulgare M.*) and Mimba Leaves (*Azadirachia Indica Juss*): Experimental Study on Female Mice

Isnu Kurnia Nugrahaeni^{1*}, Melyana Nurul Widyawati¹, Noviyati Rahardjo Putri², Aida Amalia Nur Ramadhian¹, Beniqa Maharani Besmaya³, Diksi Laksmi Dewi¹

¹Postgraduate Applied Midwifery, Poltekkes Kemenkes Semarang, Indonesia

²Department of Midwifery, Medical Faculty, Sebelas Maret University Surakarta

³Aisyah University of Pringsewu Lampung, Indonesia

Jl. Tirto Agung Pedalangan Banyumanik, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

Jl. Ir. Sutami No.36, Ketingan, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

Jl. A. Yani, No.1A, Tambahrejo, Gadingrejo, Pringsewu, Lampung, Indonesia

Coessponding author: Isnu Kurnia Nugrahaeni

e-mail: kurniaisnu@gmail.com

Received: December 17th, 2020; Revised: August 18th, 2021; Accepted: April 7th, 2022

ABSTRACT

Total Fertility Rate (TFR) in Indonesia is 2.6. It's above the average TFR in ASEAN countries which is 2.44. This condition shows that Indonesia's population growth is high. The herbal plants as an alternative is a safe method of contraception that can reduce the negative effects of using hormonal contraceptives method. The safe method contraception using herbal plants can reduce the negative effects in using hormonal contraceptives. The aim of this study is to determine the changes in endometrial thickness due to the administration of *Foeniculum Vulgare M.* and *Azadirachia indica Juss* extracts. The type of this study is a true experimental design with Post Test Only Control Group Design. The subjects were 15 female mice (*mus musculus*) which were taken randomly and it divided into 3 groups, there were K- (standard care), K+ (contraceptive pills), and E (fennel seed extract and neem leaves extract with a dose of 7.84: 11.2 mg / 20g BW). The treatment was given for 14 days. On the 15th day, the mice were terminated to measure the thickness of the endometrium. The result of the study were analyzed using the ANOVA test and the post hoc Scheffe test. The results study shown that the administration of fennel seed and neem leaf extract had a significant effect in reducing endometrial thickness (p-value <0.05) so that it was proven to have an anti-fertility effect.

Keywords: antifertility, *Azadirachia indica Juss*, endometrial thickness, *Foeniculum vulgare M.*

Pendahuluan

Jumlah penduduk Indonesia mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Angka Fertilitas atau *Total Fertility Rate* (TFR) yang dimiliki Indonesia sebesar 2,6 dan berada di atas rata-rata TFR negara ASEAN yaitu 2,4 [1]. Pertumbuhan jumlah penduduk yang tinggi berdampak buruk bagi Indonesia, seperti peningkatan pemenuhan kebutuhan, penurunan kecukupan konsumsi, penurunan kualitas penduduk, dan penurunan produktifitas kerja sehingga menyebabkan masalah krusial terkait ketenagakerjaan [2]. Data peserta KB

baru pada tahun 2013, didominasi dengan penggunaan metode kontrasepsi hormonal berupa suntikan (48,56%), pil (26,60%), dan implan (9,23%). Kontrasepsi hormonal dapat menyebabkan efek negatif bagi wanita diantaranya meningkatkan risiko trombosis vena, stroke, hipertensi, kanker payudara, dan obesitas [3][4].

Tanaman herbal sering dimanfaatkan sebagai obat-obatan karena memiliki efek samping yang minimal. Tanaman herbal juga dapat dimanfaatkan sebagai agen antifertilitas yang berefek mempengaruhi kerja ovum dan endometrium, memblokir kerja hormon, dan mengganggu proses

implantasi [5]. Tanaman adas dan mimba memiliki efek antifertilitas dikarenakan memiliki kandungan berupa flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, dan glikosida [6][7]. Kandungan ini bersifat antiestrogen sehingga dapat mengganggu kerja hormon reproduksi [8].

Penelitian terdahulu mengenai pemberian infusa daun adas selama 15 hari dapat menurunkan berat ovarium namun belum dapat menurunkan berat uterus [9]. Pemberian ekstrak daun mimba dapat secara signifikan menurunkan berat ovarium, mengurangi jumlah folikel, dan meningkatkan frekuensi estrus sehingga menjadi tidak normal [10]. Penelitian lain juga menemukan bahwa ekstrak mimba dapat meningkatkan jumlah folikel atresia [11]. Akan tetapi, penelitian-penelitian tersebut belum meneliti mengenai efek tanaman adas dan mimba sebagai agen antifertilitas dalam mempengaruhi ketebalan endometrium. Endometrium adalah salah satu organ reproduksi yang memiliki peranan penting sebagai tempat implantasi hasil konsepsi dan membantu memberi nutrisi pada ovum yang berimplantasi [8]. Maka dari itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian ekstrak biji adas dan daun mimba terhadap ketebalan endometrium. Penelitian ini diharapkan berkontribusi dalam meningkatkan pemanfaatan tanaman herbal yang ada di Indonesia sebagai agen antifertilitas.

Metode Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi mencit betina (*Mus musculus*) yang subur; ekstrak biji adas dan daun mimba dalam bentuk cairan; pakan mencit; aquades; dan bahan untuk

pembuatan preparat histologi uterus. Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang mencit; pipet ukur satuan (mL); timbangan satuan (gram); *deck glass*; gelas objek; kanul; alat bedah minor (*disecting set*); timbangan digital; mikroskop digital; kertas label; lembar observasi; tisu; sarung tangan; dan masker.

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi Hewan Universitas Negeri Semarang. Penelitian ini menggunakan metode *true eksperimen* dengan *posttest only control group design*. Terdapat 3 kelompok yang terbagi menjadi kelompok kontrol negatif/ K⁻ (perawatan standar), kelompok kontrol positif/ K⁺ (pemberian pil kontrasepsi), dan kelompok perlakuan/ E (pemberian ekstrak biji adas dan daun mimba dengan dosis 7,84:11,2 mg/20g BB). Pemberian intervensi dilakukan dengan frekuensi 1 kali perhari selama 14 hari. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Untuk mengantisipasi *drop out* sebesar 10% maka ditetapkan jumlah sampel perkelompok sebanyak 6 sampel. Setelah pemberian ekstrak biji adas dan daun mimba, organ uterus diambil untuk dibuat sediaan histologi menggunakan pewarnaan *Hematoksin-Eosin* pada hari ke 15. Ketebalan endometrium diukur menggunakan mikroskop digital dengan 10 dan 40 kali perbesaran. Hasil penelitian dianalisis menggunakan uji ANOVA dan uji *post hoc scheffe*. Penelitian ini sudah dilakukan uji etik oleh Komisi Bioetik Kedokteran/ Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dengan Nomor *ethical clearence* penelitian ini adalah No.781/XII/2019/Komisi Etik.

Hasil dan Pembahasan

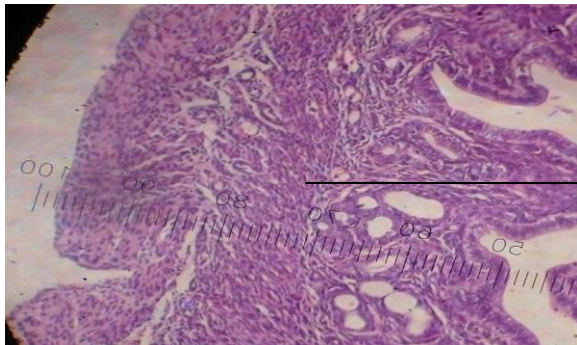
Tabel 1.
Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Adas dan Daun Mimba terhadap Ketebalan Endometrium Pada Mencit Betina

No.	Kelompok	mean±SD	P value	P value (Post Hoc Test)
1.	K ⁻	354,00±39,62	0,006	K ⁻ terhadap E (0,006)
2.	K ⁺	322,80±36,48		
3.	E ₁	270,80±19,72		

Berdasarkan Tabel.1, terlihat bahwa ada pengaruh signifikan pemberian ekstrak biji adas dan daun mimba terhadap ketebalan endometrium ($p\text{-value}=0,006$). Hasil analisis juga menunjukkan perbedaan signifikan ketebalan endometrium terlihat antara kelompok kontrol negatif/ K^- dengan kelompok intervensi/ E ($p\text{ value}=0,006$).

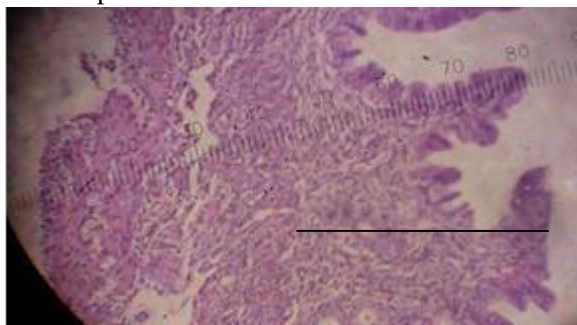
Gambar 1.

Hasil preparat histologi endometrium kelompok kontrol negatif



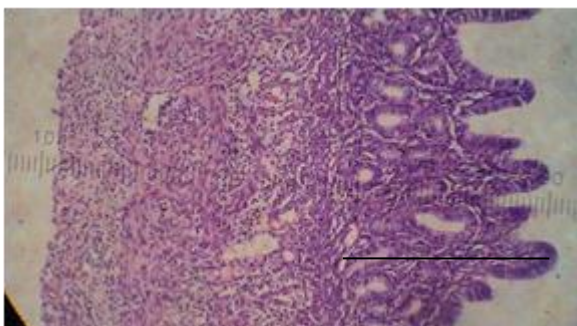
Gambar 2.

Hasil preparat histologi endometrium kelompok kontrol positif



Gambar 3.

Hasil preparat histologi endometrium kelompok intervensi



Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak biji adas dan daun mimba berpengaruh signifikan dalam menurunkan ketebalan endometrium. Hal ini disebabkan karena kandungan senyawa dalam kedua tanaman ini

memberikan efek antifertilitas. Kedua tanaman ini mengandung saponin, flavonoid, alkaloid, tanin dan triterpenoid. Saponin dan flavonoid bersifat antiestrogen yang dapat disintesis di dalam tubuh. Antiestrogen memberikan pengaruh berupa mengganggu oogenesis, antigonadotropin, mencegah ovulasi, mengentalkan lendir serviks sehingga menghalangi pertemuan ovum dan sperma, menyebabkan atrofi endometrium, dan mengganggu proses implantasi saat proses fertilisasi [6][7]. Sekresi *gonadotrophin relaxing hormone* (GnRH) akan terganggu akibat kandungan saponin dan triterpenoid sehingga menyebabkan gangguan pada jalur hipotalamus hipofisis [12]. Kandungan senyawa dalam tanaman adas dan mimba dapat mengganggu kerja hormon reproduksi salah satunya adalah hormon estrogen. Endometrium sebagai salah satu organ yang memiliki reseptor estrogen akan mengalami perubahan lapisan dinding penyusun uterus akibat adanya regulasi hormon. Terganggunya regulasi hormon estrogen akan mengakibatkan proliferasi endometrium ikut terganggu sehingga menyebabkan endometrium tidak siap menerima implantasi hasil konsepsi [8].

Endometrium adalah organ reproduksi yang berfungsi sebagai tempat implantasi dan perkembangan embrio bagi mencit. Adanya perubahan stroma mesenkim yang merupakan jaringan ikat endometrium di antara sel epitel permukaan dan miometrium yang mempengaruhi ketebalan endometrium [13]. Hormon estrogen yang merupakan hormon reproduksi akan mempengaruhi perubahan mikroskopik pada struktur dan fungsi kelenjar endometrium terutama ketebalan selaput lendir dan vaskularisasi. Endometrium adalah lapisan dalam uterus yang memiliki perubahan siklus berupa proliferasi, sekresi, menstruasi, dan implantasi [14]. Menurunnya kadar hormon estrogen akibat kandungan senyawa dari tanaman adas dan mimba akan mengganggu proliferasi dari ketebalan endometrium sehingga ketebalan endometrium juga menurun.

Hasil dari penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu dimana lapisan endometrium mengalami penipisan setelah diberikan ekstrak tanaman kunyit. Tanaman kunyit memiliki kandungan senyawa kimia yang hampir sama dengan tanaman adas dan mimba yaitu senyawa saponin, flavonoid, alkaloid, dan tanin [15].

Perubahan ketebalan endometrium pada penelitian ini terjadi pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak biji adas dan daun mimba daripada kelompok yang lain dikarenakan konsentrasi bahan aktifnya. Kerja hormon dan

metabolisme sel dipengaruhi oleh zat aktif dalam tanaman tersebut sehingga tebal endometrium menipis pada kelompok perlakuan [16].

Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam menentukan jumlah sampel penelitian yang hanya 5 ekor mencit sesuai dengan jumlah minimum sampel hewan coba menurut WHO [17]. Keterbatasan lainnya adalah dosis yang digunakan dalam penelitian ini tidak beragam sehingga tidak bisa dieksplorasi lebih jauh terkait dosis optimal yang dapat mempengaruhi ketebalan endometrium.

Simpulan

Penelitian ini membuktikan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada ketebalan endometrium antara kelompok yang diberikan kombinasi ekstrak biji adas dengan dosis 7,84 mg/ 20g BB dan ekstrak daun mimba dengan dosis 11,2 mg / 20g BB dengan kelompok kontrol negatif maupun positif. Penelitian ini dapat dikembangkan dengan menguji coba berbagai macam dosis kombinasi ekstrak biji adas dan daun mimba agar dapat diketahui dosis optimal yang dapat mempengaruhi ketebalan endometrium. Selain itu, penelitian ini perlu waktu penelitian yang lebih panjang dan jumlah sampel yang lebih banyak agar diketahui waktu optimum yang dapat mempengaruhi ketebalan endometrium dalam efeknya sebagai antifertilitas.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih atas bantuan dan dorongan dari keluarga, Pusat Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (PPM) Poltekkes Kemenkes Semarang, dan petugas laboratorium Universitas Negeri Semarang.

Daftar Pustaka

- [1] Kemenkes RI, "Situasi Dan Analisis Keluarga Berencana," *Infodatin Pusat Dan Informasi Kementerian Kesehatan Ri*. P. 2, 2014.
- [2] E. Rochaida, "Dampak Pertumbuhan Penduduk Terhadap Pertumbuhan Ekonomi Dan Keluarga Sejahtera Di Provinsi Kalimantan Timur," *Forum Ekon.*, Vol. 18, No. 1, Pp. 14–24, 2016.
- [3] G. Plu-Bureau, *Female Hormonal Contraception*, 2nd Ed. Elsevier Inc., 2018.
- [4] K. B. Simmons And A. B. Edelman, "Hormonal Contraception And Obesity," *Fertil. Steril.*, Vol. 106, No. 6, Pp. 1282–1288, 2016, Doi: 10.1016/J.Fertnstert.2016.07.1094.
- [5] S. Ainur And M. N. Widyawati, "Indonesian Herbs With Antifertility Effects On Men: A Systematic Review," *Proc. Int. Conf. Appl. Sci. Heal.*, No. 4, Pp. 571–578, 2019.
- [6] B. Akbar, *Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif Yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*. Jakarta: Adabia Press, 2010.
- [7] N. L. Hidayati, "Penurunan Motilitas Spermatozoa Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Akibat Pemberian Infusa Buah Adas (*Foeniculum Vulgare* Mill.)," *Kesehat. Bakti Tunas Husada*, Vol. 12, No. 1, Pp. 112–127, 2014.
- [8] Muhammad A. . Alfian, A. . Sitasiwi, And Muhammad A. Djaelani, "Efek Antifertilitas Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica Papaya* L.) Terhadap Jumlah Dan Diameter Folikel De Graaf Mencit (*Mus Musculus*) Betina," *J. Pro-Life*, Vol. 5, No. 1, Pp. 476–486, 2018.
- [9] Lailatul Soimah, "Morfometri Organ Reproduksi Tikus Putih (*Rattus Sp.*) Betina Pasca Melahirkan Dengan Pemberian Infus Daun Adas (*Foeniculum Vulgare* M.)," *J. Bakti Saintek*, Vol. 6, Pp. 654–660, 2016.
- [10] P. Singh, C. Drug, E. Sitapur, And U. Pradesh, "Effect Of IVNT On Ovarian Weight, Follicle Number, Estrus Frequency And Reversibility Of Reproductive Cycle In Albino Rat," *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, Vol. 5, No. 6, Pp. 2095–2112, 2014, Doi: 10.13040/Ijpsr.0975-8232.5(6).2095-12.
- [11] N. Hidayah, A. J. Sitasiwi, And S. M. Mardiaty, "Efek Ekstrak Ethanol Daun Mimba Terhadap Gonadosomatic Index (Gsi), Jumlah Dan Ukuran Folikel Atresia Pada Mencit (*Mus Musculus* L.) Betina," *J. Pro-Life*, Vol. 5, No. 2, Pp. 589–597, 2017.
- [12] I. Hashmat, H. Azad, And A. Ahmed, "Neem (*Azadirachta Indica* A . Juss) - A Nature ' S Drugstore : An Overview," *Int. Res. J. Biol. Sci.*, Vol. 1, No. 6, Pp. 76–79, 2012.
- [13] M. Mihm, S. Gangooly, And S. Muttukrishna, "The Normal Menstrual Cycle In Women &," *Anim. Reprod. Sci.*, Vol. 124, No. 3–4, Pp. 229–236, 2011, Doi: 10.1016/J.Anireprosci.2010.08.030.
- [14] M Rizky Ramadhan, "Pengaruh Pemberian

- Ekstrak Biji Pepaya (*Carica Papaya L.*) Terhadap Struktur Lapisan Endometrium Pada Mencit (*Mus Musculus*)," *J. Bakti Sains Dan Teknol.*, Vol. 66, No. 1, Pp. 1–15, 2018, Doi: 10.3109/08830185.2014.902452.
- [15] T. W. Titiglory And H. Kristanto, "Gambaran Histopatologi Endometrium Mencit Balb / C Dalam Periode Gestasi Yang Diberi Ekstrak Kunyit Asam (*Curcuma Domestica* Dan *Tamarindus Indica*) Dengan Dosis Bertingkat," *J. Kedokt. Diponegoro*, Vol. 5, No. 4, Pp. 1815–1823, 2016.
- [16] A. Alfiyanti, A. J. Sitaswi, And S. M. Mardiaty, "Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta Indica* A.Juss) Terhadap Berat Uterus Dan Tebal Endometrium Mencit (*Mus Musculus L.*)," *Bul. Anat. Dan Fisiol.*, Vol. 4, 2019.
- [17] World Health Organization. "General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine." 27–32 p. 2000