

POTENSI ANTOSIANIN DALAM MANAJEMEN MENOPAUSE

I Wayan Sugiritama¹, I Nyoman Adiputra²

Abstrak

Menopause yang ditandai oleh berhentinya siklus menstruasi dianggap sebagai awal proses penuaan pada wanita. Penurunan kadar estrogen pada menopause menyebabkan penurunan perlindungan berbagai sistem/organ tubuh wanita. Penurunan aktivitas antioksidan estrogen dapat menyebabkan munculnya stres oksidatif pada menopause, yang akan memunculkan beberapa gejala pada menopause seperti gangguan psikogenik, gejala vasomotor dan genitourinary. Beberapa penyakit yang terkait menopause juga bisa terjadi seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular, osteoporosis, radang sendi, diabetes mellitus, kanker, obesitas dan penyakit hati. *Hormone Replacement Therapy* (HRT) dengan estrogen dapat diberikan untuk mengatasi gejala dan penyakit pada menopause. Walaupun terbukti efektif, HRT dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya. Alternatif pengganti estrogen yang efektif dan lebih aman adalah fitoestrogen dan antioksidan. Antosianin yang memiliki struktur mirip dengan estrogen, menunjukkan aktivitas fitoestrogen baik *in vitro* maupun *in vivo* dan telah terbukti sebagai antioksidan yang efektif. Beberapa hasil penelitian telah membuktikan bahwa antosianin efektif dalam mengatasi gejala-gejala menopause. Pada makalah ini dibahas potensi antosianin dalam mengatasi gejala menopause dan penyakit terkait menopause, melalui aktivitasnya sebagai fitoestrogen dan antioksidan.

Kata kunci: menopause, stres oksidatif, antosianin, fitoestrogen, antioksidan

Abstract

Menopause characterized by the cease of menstruation cycle is the hallmark of aging in women. Estrogen level decline in menopause cause decrease protection of various systems/organs. Moreover, diminish antioxidant activity of estrogen leads to oxidative stress in menopause. Therefore, it results in symptoms and signs of menopause, including psychogenic, vasomotor, and genitourinary complaint. This condition also leads to menopause related diseases such as hypertension, cardiovascular disease, osteoporosis, arthritis, diabetes mellitus, cancer, obesity, and liver disease. Hormone replacement therapy (HRT) with estrogen can be given to resolve the symptoms and diseases. Even though it is proven to be effective, HRT exerts several dangerous complications. Phytoestrogen and antioxidant are alternatives for estrogen replacement therapy that are effective and safe. Anthocyanin has similar structure with estrogen. It had been shown to have phytoestrogen activity in vitro or in vivo studies and was a potent antioxidant. Previous studies proved that it was effective to overcome menopause symptoms. This review discuss anthocyanin potency as therapy for menopause symptoms and menopause related diseases through it's activity as phytoestrogen and antioxidant.

Keywords: menopause, oxidative stress, anthocyanin, phytoestrogen, antioxidant

Affiliasi penulis: 1. Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana (FK UNUD), 2. Departemen Fisiologi (FK UNUD)

Korespondensi: sugiritama@gmail.com Telp: 0361-222510

PENDAHULUAN

Menopause adalah berhentinya menstruasi secara permanen selama minimal 12 bulan dengan median usia terjadinya adalah 51 tahun. Periode

menopause dapat dianggap sebagai awal dari proses penuaan pada wanita, ditandai oleh beberapa gejala menopause dan berhubungan dengan patogenesis beberapa penyakit.¹ Wanita pasca-menopause sering mengalami gangguan psikogenik, gangguan tidur, gejala vasomotor dan gejala genitourinari.^{1,2} Menopause juga menyebabkan peningkatan kerentanan untuk menderita beberapa penyakit, yaitu:

hipertensi, penyakit kardiovaskular, osteoporosis, radang sendi, diabetes mellitus, kanker,¹ penyakit Alzheimer, obesitas³, dan penyakit hati.⁴

Semua gejala dan penyakit yang terjadi pada menopause berhubungan dengan penurunan kadar estrogen. Data epidemiologi menunjukkan bahwa estrogen selama usia reproduksi seorang wanita memberikan perlindungan yang signifikan pada sistem kardiovaskular dan reproduksi, organ tulang, hati, dan otak, di mana reseptor estrogen α (ER α) dan reseptor estrogen β (ER β) diekspresikan pada level yang berbeda-beda. Estrogen juga melindungi tubuh dari banyak penyakit dengan mencegah terjadinya stres oksidatif melalui aktivitasnya sebagai antioksidan.² Pada menopause akibat defisiensi estrogen perlindungan tersebut menghilang.

Terapi hormon adalah salah satu perawatan yang paling efektif untuk mengurangi gejala menopause. Walaupun efektif, tetapi terapi hormon dapat menyebabkan peningkatan risiko kanker payudara dan efek negatif lainnya. Alternatif lain yang lebih aman untuk mengatasi gejala menopause adalah fitoestrogen dan antioksidan. Beberapa hasil penelitian telah menunjukkan efektifitas fitoestrogen dalam penurunan gejala menopause⁵.

Antosianin adalah subfamili flavonoid yang memiliki struktur molekul mirip dengan estrogen dan diketahui mempunyai banyak aktivitas biologis.⁶ Aktivitas antioksidan antosianin telah terbukti pada penelitian *in vitro*⁶ maupun *in vivo*.⁷ Antosianin bekerja sebagai antioksidan dengan menangkap radikal bebas (*scavenger*) dan upregulasi enzim antioksidan *intra cell*.⁶ Selain sebagai antioksidan, antosianin juga menunjukkan aktivitasnya sebagai fitoestrogen. Beberapa penelitian membuktikan bahwa antosianin mampu menempel pada reseptor estrogen dan menimbulkan efek seperti estrogen.⁸

Antosianin memiliki potensi sangat besar sebagai bahan yang efektif untuk mengatasi gejala-gejala menopause tanpa efek samping yang mengkhawatirkan, melalui aktivitas antioksidan dan fitoestrogennya. Beberapa hasil penelitian telah membuktikan efektifitas antosianin dalam mengatasi gejala menopause, baik sebagai antioksidan maupun sebagai fitoestrogen.³

ISI

Patogenesis Menopause

Ovarium memiliki oosit dalam jumlah tertentu saat seorang wanita dilahirkan. Selama masa reproduksi secara bertahap jumlah folikel berkurang akibat dari ovulasi dan atresia. Penurunan jumlah folikel menyebabkan penurunan kadar inhibin B, sehingga umpan balik negatif ke hipofisis berkurang. Produksi follicle-stimulating hormone (FSH) meningkat yang kemudian menyebabkan perekrutan folikel dalam jumlah yang lebih besar, sehingga kehilangan folikel ovarium menjadi lebih cepat. Akhirnya, akibat penurunan jumlah folikel yang terus menerus folikel yang tersisa tidak bisa merespon FSH dan akibatnya tidak terjadi lonjakan luteinizing hormone (LH) dan pada akhirnya tidak terjadi ovulasi. Akibat tidak terjadi ovulasi maka siklus menstruasi menghilang, yang mengakibatkan berkurangnya jumlah sel granulosa. Penurunan jumlah sel granulosa mengakibatkan kadar estrogen mengalami penurunan secara drastis. Periode pasca menopause ditandai oleh peningkatan kadar LH dan FSH dalam darah, estrogen dalam jumlah kecil masih ditemukan yang merupakan hasil konversi dari testosteron.¹

Stres oksidatif pada menopause

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas terutama *Reactive oxygen species (ROS)* dengan kapasitas antioksidan. Pada kondisi fisiologis ROS sebagian besar dihilangkan oleh sistem antioksidan selular, yang meliputi antioksidan protein dan molekul nonprotein serta enzim antioksidan seperti *superoksida dismutase [SOD]*, *glutathione peroxidase [GPx]* dan *katalase*. Jika ROS meningkat melebihi antioksidan, maka akan terjadi kerusakan oksidatif pada lipid, protein, dan DNA. Peroksidasi lipid bisa sangat berbahaya bagi sel karena merupakan reaksi yang berantai.³

Wanita pasca-menopause cenderung mengalami stres oksidatif yang ditandai oleh peningkatan kadar *Malondialdehyde (MDA)*. MDA merupakan produk peroksidasi lipid dan peningkatannya menandakan terjadinya stres oksidatif. Keadaan stres oksidatif pada menopause diperkuat dengan ditemukannya penurunan kadar dan

kapasitas antioksidan. Kadar antioksidan mengalami penurunan karena banyak terpakai untuk menetralkan radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif. Pada wanita pasca-menopause terjadi penurunan antioksidan SOD dan penurunan ekspresi mRNA SOD dan GSH-Px.⁹

Estrogen selain sebagai hormon seks juga berperan sebagai antioksidan untuk mencegah terjadinya stres oksidatif. Estrogen adalah antioksidan kuat yang dapat menurunkan oksidasi LDL (*Low Density Lipoprotein*) secara *in vitro* dan *in vivo*. Estrogen mempengaruhi ekspresi dan fungsi dari nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) oksidase serta enzim antioksidan (SOD, GPx, katalase). Estrogen juga berperan sebagai pengatur ekspresi mRNA SOD dan GSH-Px.⁹ Defisiensi estrogen mengakibatkan wanita pasca-menopause memiliki kapasitas antioksidan yang berkurang yang selanjutnya menginduksi terjadinya stres oksidatif.

Peran defisiensi estrogen dan stres oksidatif pada patogenesis masalah kesehatan pasca-menopause

Penurunan kadar estrogen yang signifikan dan stres oksidatif berperan dalam patogenesis berbagai penyakit dan gejala pada menopause.³ Gejala dan penyakit pada menopause tidak hanya terbatas pada sistem reproduksi, karena selain sebagai hormon seks yang berperan pada organ reproduksi estrogen juga bekerja pada berbagai jaringan di tubuh manusia.²

Berikut ini adalah masalah kesehatan yang sering muncul pada wanita pasca-menopause

1. Gangguan psikologis

Sekitar 45 persen wanita pasca-menopause mengalami gejala psikogenik. Gejala-gejala ini termasuk iritabilitas, kecemasan, depresi, gangguan tidur, kehilangan konsentrasi, dan kehilangan kepercayaan diri.¹ Gejala psikogenik pada wanita pasca-menopause dihubungkan dengan penurunan kadar estrogen, karena estrogen diperkirakan memiliki sifat neuroprotektif. Penelitian pada hewan model menopause menemukan adanya gejala psikogenik seperti kecemasan, peningkatan tekanan darah, dan gangguan kognitif. Hal ini membuktikan bahwa

defisiensi estrogen berperan pada munculnya gejala psikogenik.¹⁰

Selain penurunan estrogen, terjadinya stres oksidatif pasca-menopause juga berperan dalam munculnya gejala psikogenik. Hasil penelitian menemukan adanya korelasi positif antara tingkat stres oksidatif dengan gangguan psikologis, harga diri rendah, depresi dan kecemasan, serta kualitas hidup pada wanita pasca-menopause. Penelitian pada hewan coba menemukan bahwa penurunan kadar estrogen menyebabkan kondisi stres oksidatif di otak dan menurunkan ekspresi protein glyoxalase-1 di hippocampus dan amygdala.¹⁰

2. Masalah Kulit

Estrogen mengatur fisiologi kulit dengan bekerja pada keratinosit, fibroblas, melanosit, folikel rambut dan kelenjar sebaceous. Estrogen juga meningkatkan angiogenesis, penyembuhan luka dan respons imunserta mempertahankan elastisitas dan fleksibilitas kulit. Estrogen terlibat dalam regulasi metabolisme komponen matriks ekstra seluler yaitu sabut kolagen, elastin dan hyaluronic acid. Pada periode menopause penurunan estrogen mengakibatkan jumlah komponen matriks ekstra seluler menurun. Kulit menjadi lebih tipis, elastisitas berkurang dan terjadi peningkatan kerutan. Selain itu kulit menjadi lebih kering, vaskularisasi menurun dan berkurangnya pertahanan terhadap stres oksidatif.¹¹

3. Penyakit kardiovaskular

Menopause merupakan faktor risiko untuk penyakit kardiovaskular. Nilai rerata kolesterol total, LDL dan trigliserida meningkat secara signifikan pada wanita pasca-menopause jika dibandingkan dengan wanita premenopause. Stres oksidatif pada menopause akibat hilangnya perlindungan antioksidan oleh estrogen juga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Pada wanita pasca-menopause ditemukan adanya korelasi kuat antara indeks aterogenik plasma dan stres oksidatif¹². Efek perlindungan estrogen pada sistem kardiovaskular sebagian disebabkan oleh aktivitas estrogen dalam mengurangi resistensi pembuluh darah perifer. Estrogen diperkirakan mengaktifkan Nitrit oksida sintase pada endotel, dan menyebabkan peningkatan

produksi NO, *endothelial prostacyclin* dan *endothelium-derived hyperpolarizing (EDH) factor* yang bekerja pada otot polos pembuluh darah untuk menginduksi relaksasi.¹³ Penurunan estrogen pada wanita pascamenopause berhubungan dengan penurunan relaksasi pembuluh darah,² yang menyebabkan vasokonstriksi dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.¹

4. Osteoporosis

Selama usia reproduksi seorang wanita, estrogen melindungi tulang dengan menjaga keseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang². Remodeling tulang yang berkelanjutan ini diatur oleh aksi yang seimbang dari osteoklas dan osteoblas. Defisiensi estrogen meningkatkan aktivitas osteoklas sehingga resorpsi tulang meningkat dan mengakibatkan penurunan *bone mineral density (BMD)*.¹ Estrogen dapat menekan resorpsi tulang dengan menghambat secara langsung osteoklastogenesis yang diinduksi oleh *RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)*. Hasil penelitian jugamengungkapkan bahwa estrogen dapat mengatur osteoklastogenesis dengan menurunkan produksi TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Stres oksidatif juga terlibat dalam patogenesis osteoporosis. Penurunan BMD dan peningkatan risiko osteoporosis berkorelasi dengan peningkatan marker stres oksidatif F2-isoprostane dalam urin.¹⁴

5. Penyakit Hati

Defisiensi estrogen pada menopause menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap perkembangan penyakit hati, terutama *NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease)*, karsinoma hepatoselular, dan terjadinya fibrosis hati.⁴ Estrogen telah terbukti mengatur struktur dan fungsi mitokondria, khususnya di jaringan yang memiliki kebutuhan energi yang tinggi. Mitokondria memiliki peran penting dalam produksi ATP, metabolisme sel dan apoptosis. Selain itu mitokondria juga berperan dalam mengatur homeostasis ROS serta metabolisme glukosa, lipid, dan protein pada hepatosit. Disfungsi mitokondria akibat dari defisiensi estrogen dapat menyebabkan gangguan fungsi sel normal dan

bahkan penghentian secara permanen pertumbuhan sel.¹²

Estrogen memberikan sejumlah manfaat yang baik bagi kesehatan organ hati. Estrogen menghambat proliferasi sel stellata dan fibrogenesis, yang merupakan tahap penting dalam terjadinya fibrosis di hati. Sel stellata yang teraktivasi akan berubah menjadi *myofibroblast-like cells*, berproliferasi dan mengekspresikan *α smooth muscle actin (α -SMA)*. Sel tersebut mensintesis sejumlah besar komponen matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe I, kolagen tipe III, kolagen tipe IV, laminin, fibronektin dan proteoglikan. Percobaan pada tikus menemukan bahwa fibrosis hati yang diinduksi dengan dimethylnitrosamine, dapat diperbaiki dengan pemberian estrogen. Estrogen mengurangi ekspresi prokolagen tipe I, deposisi kolagen tipe I dan tipe III. Selain itu estrogen juga mengurangi ekspresi α -SMA dan mengurangi proliferasi sel stellata.⁴

Penurunan kadar estrogen pada menopause menyebabkan kecenderungan terjadinya stres oksidatif pada organ hati. Stres oksidatif ditandai oleh penurunan antioksidan SOD dan glutathion S-transferase, peningkatan lipofuscin yang merupakan produk akhir dari peningkatan peroksidasi lipid yang selanjutnya menyebabkan kerentanan terjadinya penyakit hati.⁴

6. Gangguan vasomotor

Sekitar 75% wanita pasca-menopause mengalami gejala vasomotor, yang ditandai oleh gejala-gejala : *hot flashes*, keringat malam, palpitasi, dan migraine. Penyebab yang tepat dari gejala vasomotor tidak diketahui tetapi diduga terkait dengan kadar estrogen yang rendah, yang menyebabkan penurunan konsentrasi endorfin di hipotalamus. Pada menopause zona termoregulasi di hipotalamus mengalami penyempitan, sehingga vasodilatasi dan berkeringat dapat dipicu pada suhu yang lebih rendah. Stres oksidatif juga terlibat dalam patogenesis vasomotor *hot flashes* dan keringat malam. Penurunan kapasitas antioksidan yang berkurang berkorelasi dengan resistensi yang lebih tinggi pada aliran darah di arteri besar.¹

7. Masalah pada organ reproduksi

Atrofi vagina umum terjadi pada wanita pasca-menopause dengan prevalensi 10% hingga 50%, dan merupakan salah satu gejala menopause yang paling mengganggu.¹⁵ Defisiensi estrogen menyebabkan vagina kehilangan kolagen, jaringan adiposa, dan kemampuan untuk menahan air, sehingga dinding vagina menyusut. Epitel menjadi lebih tipis dan berkurangnya rasio antara sel superfisial dan sel basal. Sabut elastik berkurang, rugae menghilang dan menjadi lebih halus. Akibatnya, permukaan vagina rentan terhadap perdarahan dengan trauma minimal. PH menjadi lebih alkali yang menyebabkan rentan terhadap infeksi oleh patogen urogenital dan fekal.¹ Gejala yang sering dirasakan akibat atrofi vulvovagina adalah rasa kering, iritasi vulva, rasa panas, rasa gatal, sakit saat kencing, dan nyeri saat berhubungan seksual (*dyspareunia*), serta perdarahan setelah hubungan seksual. Hal ini dapat secara dramatis mempengaruhi kualitas hidup seorang wanita dan mempengaruhi kesehatan seksualnya.¹⁵

Pilihan terapi untuk penanganan masalah kesehatan pada wanita pasca-menopause

Cara terbaik menangani gejala-gejala menopause adalah dengan mengembalikan kadar hormon estrogen, karena hampir semua gejala yang muncul pada masa pasca-menopause disebabkan oleh penurunan kadar estrogen. Metode pemberian hormone ini disebut dengan *Hormone Replacement Therapy* (HRT). HRT telah terbukti secara efektif dan konsisten mampu mengurangi gejala-gejala menopause seperti *hot flushes*, atrofi vagina, insomnia, kehilangan masa tulang dan risiko patah tulang serta mencegah penyakit kardiovaskular.¹ Keuntungan lain dari terapi hormonal adalah mampu menurunkan tingkat stres oksidatif pada wanita pasca-menopause. Beberapa hasil penelitian telah menemukan hubungan positif antara HRT dan efek menguntungkannya terhadap stres oksidatif.¹²

Walaupun HRT memberikan banyak manfaat, tetapi memiliki kelemahan yang berhubungan dengan efek sampingnya. Pengamatan jangka panjang terhadap perempuan yang menerima HRT menunjukkan adanya peningkatan risiko kanker payudara, endometrium, dan ovarium.¹⁵ Karena alasan

tersebut maka harus dicari alternatif pengganti estrogen untuk penanganan masalah kesehatan pada menopause.

Pemakaian bahan-bahan nonsteroid yang memiliki aktivitas menyerupai estrogen mengalami peningkatan dalam penanganan gejala menopause. Salah satu terapi alternatif yang banyak dikembangkan adalah fitoestrogen. Hasil-hasil penelitian terakhir memberikan semakin banyak bukti tentang adanya manfaat fitoestrogen dalam mengatasi gejala menopause.¹⁵ Terapi alternatif selain fitoestrogen adalah antioksidan. Sejumlah studi epidemiologi telah mengidentifikasi bahwa asupan buah dan sayuran yang lebih tinggi dikaitkan dengan BMD yang lebih tinggi dan risiko fraktur yang lebih rendah pada wanita pasca-menopause.³

Aktivitas antioksidan dan fitoestrogen dari antosianin

Antosianin adalah subfamili flavonoid yang merupakan warna alami yang terdapat pada bunga, buah dan sayur yang berwarna ungu, merah dan oranye. Bentuk structural dasar dari antosianin adalah *2-phenylchromenylium* yang diklasifikasikan menjadi enam senyawa utama, yaitu :cyanidin, delphinidin, malvidin, pelargonidin, peonidin dan petunidin.⁶ Beberapa hasil penelitian baik *in vitro*, *in vivo* maupun uji klinis menyimpulkan bahwa antosianin memiliki aktivitas antioksidan. Ekstrak antosianin dari *Ocimum tenuiflorum*, *Hibiscus rosa-sinensis* dan *Hibiscus sabdariffa* mampu melindungi DNA dari kerusakan oksidatif.¹⁶ Cyanidin-3-glukosida mampu mengatasi stres oksidatif yang diinduksi iskemia-reperfusion pada hati tikus.⁶ Cream ekstrak ethanol kubis ungu yang kaya antosianin mampu mencegah kerusakan kulit akibat paparan UV-B pada tikus Wistar.⁷ Pemberian suplemen antosianin 160 mg 2 kali sehari selama 24 minggu pada penderita diabetes melitus tipe 2, secara signifikan memperbaiki profil lipid dan menurunkan tingkat stres oksidatif.¹⁶

Antosianin bekerja sebagai antioksidan dan mencegah terjadinya stres oksidatif melalui mekanisme menangkap radikal bebas (*free radical scavenger*) dan mengatur aktivitas antioksidan endogen. Antosianin cyanidin-3-glukosida memiliki *oxygen radical absorbance capacity* (ORAC) yang

besar *in vitro*.⁶ Pemberian ekstrak ubijalar ungu pada hewan coba mampu meningkatkan potensi antioksidan serum melalui aktivitas *radical scavenging*.¹⁷ Antosianin *cyanidin*, *delphinidin*, dan *malvidin* menginduksi enzim antioksidan dan dilaporkan menginduksi upregulasi *antioxidant response element (ARE) pathway*,⁶ serta peningkatan antioksidan SOD, dan heme oxygenase-1 (HO-1).¹⁷ Pemberian ekstrak ubijalar ungu pada hewan coba mampu meningkatkan potensi antioksidan serum melalui peningkatan kadar *mRNACu/Zn-superoxide dismutase (SOD)*, *Mn-SOD* dan *glutathione peroxidase (GSH-Px)*.¹⁷

Antosianin memiliki struktur molekul yang mirip dengan estrogen dan menunjukkan aktivitasnya sebagai fitoestrogen. Antosianin telah terbukti bisa menempel pada reseptor estrogen walaupun afinitasnya sangat rendah bila dibandingkan dengan estrogen endogen. Polifenol yang berasal dari anggur merah yang kaya dengan antosianin bekerja melalui perlekatan dengan reseptor estrogen α pada endotel untuk menstimulasi produksi NO.⁸ Antosianin Provinols TM mampu memberikan efek menguntungkan pada gangguan metabolisme dan fungsi kardiovaskular yang diduga kuat diperantarai oleh penempelannya pada reseptor estrogen α . Penelitian lainnya yang mendukung aktifitas fitoestrogen antosianin adalah zat warna ubi jalar ungu mampu mengembalikan defisit kognitif pada tikus melalui peningkatan mitochondrial biogenesis signaling yang dimediasi oleh reseptor estrogen α .¹⁸

Efektifitas antosianin dalam penanganan masalah kesehatan pasca-menopause

1. Gangguan psikologis

Penelitian pada hewan model menopause membuktikan efektifitas antosianin dalam penanganan gangguan psikologis yang dipicu oleh defisiensi estrogen. Pemberian ekstrak anggur yang mengandung antosianin pada tikus yang diovariectomi mampu mengurangi perilaku cemas, gangguan emosional, kegagalan kognitif dan gangguan memori. Antosianin juga mampu menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik. Selain itu kondisi stres oksidatif yang terjadi pada otak juga bisa diperbaiki. Efek ekstrak anggur ini diperantarai oleh aktivitas fitoestrogen dari antosianin.¹⁹

2. Kesehatan Kulit

Antosianin melalui aktifitas fitoestrogennya mampu memperbaiki masalah kulit akibat penurunan kadar estrogen. Efek menguntungkan antosianin pada kulit di dukung oleh penelitian pada hewan model menopause. Pemberian diet 3% ekstrak Blackcurrant pada tikus yang diovariectomi selama 3 bulan meningkatkan kolagen, elastin, dan *hyaluronic acid* kulit.²⁰ Fitoestrogen lainnya juga menunjukkan efek positif pada kulit melalui aktivitas antioksidan dan regulasi produksi matriks ekstra selular. Fitoestrogen isoflavon genistein dan S-equol meningkatkan elastisitas kulit, mengurangi kerutan dan meningkatkan produksi prokolagen tipe 1. Genestein juga meningkatkan aktivitas SOD.¹¹ Uji klinis gel 4 % genistein yang diaplikasikan selama 24 minggu pada kulit wanita pasca-menopause mampu meningkatkan konsentrasi *hyaluronic acid* kulit walaupun efeknya lebih lemah bila dibandingkan dengan gel 0,01% 17 β -estradiol.²¹

3. Penyakit Kardiovaskular

Beberapa hasil penelitian menemukan flavonoid antosianin mampu mencegah disfungsi endotel dan pembentukan aterosklerosis. Antosianin yang diekstrak dari Cornelian Cherry (*Cornus mas L.*) mengurangi pembentukan plak aterosklerotik di aorta. Hasil meta analisis terhadap 27 hasil penelitian menemukan bahwa antosianin mampu memperbaiki profil lipid, yaitu menurunkan LDL dan kolesterol serta meningkatkan HDL.²² Kekakuan arteri merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular, antosianin yang diekstrak dari kentang ungu (mengandung 288 mg anthocyanin) selama 14 hari mampu menurunkan kekakuan arteri secara signifikan yang diukur dengan pulse wave velocity.²³

4. Osteoporosis

Telah dijelaskan sebelumnya bahwa, aktivasi osteoklas yang dipicu oleh penurunan kadar estrogen memainkan peran utama dalam patogenesis osteoporosis. Antosianin delphinidin pada penelitian *in vitro* menghambat diferensiasi sel RAW264.7 menjadi osteoklas. Pemberian per oral delphinidin secara signifikan mencegah kehilangan tulang pada hewan model osteoporosis yang diinduksi RANKL.²⁴

Ekstrak cranberry menghambat diferensiasi *RANKL-dependent* pada pra-osteoklas manusia dan aktivitas resorpsi tulang oleh osteoklas. Secara kolektif temuan ini menunjukkan antosianin yang diekstraksi dari buah berry dapat mengurangi resorpsi tulang dan kehilangan kepadatan tulang setelah menopause pada wanita³.

5. Penyakit Hati

Penuaan hati merupakan faktor risiko yang signifikan untuk penyakit hati kronis. Antosianin efektif melindungi penuaan hati yang diinduksi oleh D-galaktosa pada tikus. Antosianin mampu mengurangi kerusakan jaringan hati dan fibrosis, menjaga stabilitas sistem redoks (*GSH-PX*, *T-SOD* dan *MDA*) dalam plasma dan mengurangi faktor inflamasi (*IL-1*, *IL-6* dan *TNF-alpha*) di hati.²⁵ Antosianin juga terbukti efektif mencegah kerusakan hati yang diinduksi oleh pemberian gentamisin. Ekstrak bekatul Riceberry yang kaya antosianin secara signifikan mencegah peningkatan AST, ALT dan pengurangan total protein serum yang diinduksi gentamisin. Kemampuan ini terkait dengan aktivitas penghambatan stres oksidatif, peradangan dan apoptosis dari ekstrak bekatul Riceberry.²⁶ Pemberian ekstrak ubi jalar ungu yang pada hewan model menopause mampu mengurangi degenerasi lemak pada sel hepatosit. Hal ini diperantarai oleh aktivitas antioksidan dan fitoestrogen dari antosianin pada ekstrak ubi jalar ungu.²⁷

6. Masalah Pada Organ Reproduksi

Penelitian pada hewan coba menunjukkan efektivitas fitoestrogen dalam mengurangi gejala atrofi vagina. Pemberian *Pueraria mirifica* pada tikus yang mengalami ovariectomi mampu memperbaiki epitel vagina yang diamati melalui adanya kornifikasi pada vaginal smear.²⁸ Estrak ethanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas L*) yang kaya dengan antosianin, mampu meningkatkan tebal dan derajat maturasi epitel vagina tikus putih yang mengalami ovariectomi bilateral.²⁹ Penelitian yang melibatkan wanita pasca-menopause membuktikan bahwa *Pueraria mirifica* mampu mencegah kerusakan epitel vagina akibat menurunnya estrogen, memperbaiki atrofi epitel vagina, mengurangi kekeringan vagina dan mengurangi *dyspareunia*.³⁰

SIMPULAN

Pada menopause muncul gejala dan penyakit yang diakibatkan oleh hilang efek protektif dari estrogen baik sebagai hormon seks dan sebagai antioksidan. HRT merupakan pilihan terbaik untuk mengatasi masalah pada menopause, tetapi banyak dihindari karena menimbulkan efek samping yang serius. Antosianin adalah antioksidan yang poten dan memiliki aktivitas fitoestrogen. Antosianin bisa menjadi alternatif untuk mengatasi gejala dan penyakit pada menopause melalui aktifitas antioksidan dan fitoestrogennya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Peacock K, Ketvertis KM. Menopause. StatPearls: Treasure Island (FL); 2018.
2. Cervellati C, Bergamini CM. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2016;54(5):739-53.
3. Shimizu S, Matsushita H, Morii Y, Ohyama Y, Morita N, Tachibana R, *et al*. Effect of anthocyanin-rich bilberry extract on bone metabolism in ovariectomized rats. *Biomedical Reports*. 2018;8(2):198-204.
4. Brady CW. Liver disease in menopause. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(25):7613-20.
5. Kargojar R, Azizi H, Salari R. A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. *Electronic Physician*. 2017;9(11):5826-33.
6. Lee YM, Yoon Y, Yoon H, Park HM, Song S, Yeum KJ. Dietary Anthocyanins against Obesity and Inflammation. *Nutrients*. 2017;9(10).
7. Krismayogi GA Rigad, Linawati NM, Wiryawan IG NS, Sugiritama IW, Wahyuniari IAI, Arijana IGKN. Purple cabbage extract cream effect on erythema score of male wistar rats back skin exposed to UV-B Radiation. *Biomed Pharmacol J*. 2018;11(1):343-51.
8. Chalopin M, Tesse A, Martinez MC, Rognan D, Arnal JF, Andriantsitohaina R. Estrogen receptor alpha as a key target of red wine polyphenols action on the endothelium. *PLoS One*. 2010;5(1):e8554.

9. Bellanti F, Matteo M, Rollo T, De Rosario F, Greco P, Vendemiale G, *et al.* Sex hormones modulate circulating antioxidant enzymes: impact of estrogen therapy. *Redox biology*. 2013;1:340-6.
10. Djiogue S, Djiyou Djeuda AB, Seke Etet PF, Ketcha Wanda GJM, Djikem Tadah RN, Njamen D. Memory and exploratory behavior impairment in ovariectomized Wistar rats. *Behavioral and Brain Functions: BBF*. 2018;14(1):14.
11. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermato-endocrinology*. 2013;5(2):264-70.
12. Doshi SB, Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. *Journal of mid-life health*. 2013;4(3):140-6.
13. Nicholson CJ, Sweeney M, Robson SC, Taggart MJ. Estrogenic vascular effects are diminished by chronological aging. *Scientific reports*. 2017;7(1):12153.
14. Lee W, Ko KR, Kim HK, Lee DS, Nam IJ, Lim S, *et al.* Dehydrodiconiferyl alcohol inhibits osteoclast differentiation and ovariectomy-induced bone loss through acting as an estrogen receptor agonist. *Journal of Natural Products*. 2018;81(6):1343-56.
15. Saghafi N, Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Hosseini Najarkolaei A, Ghaffarian Omid M, Azad A, *et al.* Effects of phytoestrogens in alleviating the menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research o: IJPR*. 2017;16(Suppl):99-111.
16. Sarkar B, Kumar D, Sasmal D, Mukhopadhyay K. Antioxidant and DNA damage protective properties of anthocyanin-rich extracts from Hibiscus and Ocimum: a comparative study. *Natural Product Research*. 2014;28(17):1393-8.
17. Han KH, Sekikawa M, Shimada K, Hashimoto M, Hashimoto N, Noda T, *et al.* Anthocyanin-rich purple potato flake extract has antioxidant capacity and improves antioxidant potential in rats. *The British Journal of Nutrition*. 2006;96(6):1125-33.
18. Lu J, Wu DM, Zheng YL, Hu B, Cheng W, Zhang ZF. Purple sweet potato color attenuates domoic acid-induced cognitive deficits by promoting estrogen receptor-alpha-mediated mitochondrial biogenesis signaling in mice. *Free Radical Biology & Medicine*. 2012;52(3):646-59.
19. Patki G, Allam FH, Atrooz F, Dao AT, Solanki N, Chugh G, *et al.* Grape powder intake prevents ovariectomy-induced anxiety-like behavior, memory impairment and high blood pressure in female Wistar rats. *PLoS One*. 2013;8(9):e74522.
20. Nanashima N, Horie K, Maeda H, Tomisawa T, Kitajima M, Nakamura T. Blackcurrant anthocyanins increase the levels of collagen, elastin, and hyaluronic acid in human skin fibroblasts and ovariectomized rats. *Nutrients*. 2018;10(4).
21. Patriarca MT, Barbosa de Moraes AR, Nader HB, Petri V, Martins JR, Gomes RC, *et al.* Hyaluronic acid concentration in postmenopausal facial skin after topical estradiol and genistein treatment: a double-blind, randomized clinical trial of efficacy. *Menopause*. 2013;20(3):336-41.
22. Sozanski T, Kucharska AZ, Dzimira S, Magdalan J, Szumny D, Matuszewska A, *et al.* Loganic acid and anthocyanins from cornelian cherry (*Cornus mas* L.) fruits modulate diet-induced atherosclerosis and redox status in rabbits. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*. 2018.
23. Tsang C, Smail NF, Almoosawi S, McDougall GJM, Al-Dujaili EAS. Antioxidant Rich Potato Improves Arterial Stiffness in Healthy Adults. *Plant Foods Hum Nutr*. 2018;73(3):203-8.
24. Moriwaki S, Suzuki K, Muramatsu M, Nomura A, Inoue F, Into T, *et al.* Delphinidin, one of the major anthocyanidins, prevents bone loss through the inhibition of excessive osteoclastogenesis in osteoporosis model mice. *PLoS One*. 2014;9(5):e97177.
25. Wei J, Zhang G, Zhang X, Xu D, Gao J, Fan J. Anthocyanins delay ageing-related degenerative changes in the liver. *Plant Foods Hum Nutr*. 2017;72(4):425-31.
26. Arjinajarn P, Chueakula N, Pongchaidecha A, Jaikumkao K, Chatsudthipong V, Mahatheeranont S, *et al.* Anthocyanin-rich Riceberry bran extract attenuates gentamicin-induced hepatotoxicity by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2017;92:412-20.

27. Ni Putu Candra Paramita IWS, Linawati NM, Dewi Ratnayanti IGA, Ika Wahyuniari IA, Nyoman Arijana IGK, Sri Wiryawan IGN. Ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) menurunkan degenerasi lemak jaringan hati tikus yang di ovariektomi. *E-Jurnal Medika Udayana*. 2019;8(1):33-9.
28. Cherdshewasart W, Sriwatcharakul S, Malaivijitnond S. Variance of estrogenic activity of the phytoestrogen-rich plant. *Maturitas*. 2008;61(4):350-7.
29. Yuwono J, Sugiritama IW, Mayun GN, Juli Sumadi W. Efek pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L) terhadap ketebalan dan diferensiasi sel epitel vagina tikus betina yang mengalami ovariektomi di laboratorium histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana periode Oktober-Desember 2017. *E-Jurnal Medika Udayana*. 2018;7(5):203-10.
30. Manonai J, Chittacharoen A, Theppisai U, Theppisai H. Effect of *Pueraria mirifica* on vaginal health. *Menopause*. 2007;14(5):919-24.