



# JNK

JURNAL NERS DAN KEBIDANAN

<http://jnk.phb.ac.id/index.php/jnk>



## Pengaruh Antosianin terhadap Ketebalan Epitel, Indeks Apoptosis dan Ekspresi p53 Sel Epitel Vagina pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Ovariektomi



Cucun Setya Ferdina<sup>1</sup>, Retty Ratnawati<sup>2</sup>, Sri Andarini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Magister Kebidanan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia

<sup>2</sup>Laboratorium Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia

<sup>3</sup>Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia

### Info Artikel

### Abstrak

#### Sejarah Artikel:

Diterima, 14/03/2019

Disetujui, 21/05/2019

Dipublikasi, 01/08/2019

#### Kata Kunci:

Antosianin, Ekspresi P53, Apoptosis, Sel Epitel Vagina

Menopause merupakan suatu keadaan fisiologis yang pasti dialami oleh semua wanita, pada masa menopause terjadi peningkatan stres oksidatif karena penurunan hormon estrogen (hipoestrogen). Salah satu organ yang mengalami dampak akibat terjadinya hipoestrogen adalah vagina. Pada vagina terjadi atrofi dan penipisan epitel. Antosianin merupakan salah satu antioksidan yang dapat menyelamatkan sel-sel tubuh dari stres oksidatif. Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan pengaruh antosianin terhadap ketebalan epitel, indeks apoptosis dan ekspresi p53 sel epitel vagina pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) ovariektomi. Desain penelitian ini adalah True Experimental laboratory, dengan menggunakan pendekatan *posttest only group control design*. Penelitian ini dilakukan dengan memberikan perlakuan pada hewan coba, yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina. Hasil penelitian menunjukkan pemberian antosianin terbukti berpengaruh secara signifikan ( $p\text{-value} = 0,000 < \alpha = 0,05$ ) dalam menurunkan ekspresi p53 dan indeks apoptosis sel epitel vagina serta meningkatkan ketebalan epitel vagina pada tikus ovariektomi.

©2019Jurnal Ners dan Kebidanan

#### ✉Correspondence Address:

Universitas Brawijaya- Jawa Timur, Indonesia

Email: [ferdina.mdf@gmail.com](mailto:ferdina.mdf@gmail.com)

DOI: 10.26699/jnk.v6i2.ART.p127-134

This is an Open Access article under the CC BY-SA license (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

P-ISSN : 2355-052X

E-ISSN : 2548-3811

---

***The Effect of Anthocyanins on Epithelial Thickness, Apoptosis Index and p53 Expression on Vaginal Epithelial Cell of Ovariectomized Rats***

---

***Article Information***

***Abstract***

***History Article:***

*Received, 14/03/2019*

*Accepted, 21/05/2019*

*Published, 01/08/2019*

***Keywords:***

*Anthocyanins P53 Expression, Apoptosis, Vaginal Epithelial Cell*

*Menopause is natural physiological phenomenon in women, during menopause there is an increase in oxidative stress due to a decrease in the hormone estrogen (hypoestrogen). One of the organs affected by the occurrence of hypoestrogen is the vagina. In the vagina occurs atrophy and epithelial depletion. Anthocyanins is one of bioactive in warding off free radical and best known as antioxidant. This research aimed at improving the effect of anthocyanin on vaginal epithelial thickness, apoptotic index, and p53 expression on vaginal epithelial cells of ovariectomized rats. This research applied true experimental design and post test only group control design approach. In addition, it used female white rat (*Rattus norvegicus*). The results showed that anthocyanin had a significant effect ( $p\text{-value} = 0,000 < \alpha=0,05$ ) in reducing p53 expression and apoptotic index of vaginal epithelial cells and increasing vaginal epithelial thickness in ovariectomy rats.*

---

## PENDAHULUAN

Menopause merupakan proses fisiologis pada wanita (Reddish, 2011). Menopause terjadi setelah periode amenorrea yang berlangsung lebih dari 1 tahun dan dimulai antara 40 dan 55 tahun (Scambia *et al.*, 2000). Setelah menopause, biosintesis estrogen di ovarium berkurang (Bjornstrom and Sjoberg, 2005). Penurunan kadar estrogen (hipoestrogen) mempengaruhi banyak jaringan tubuh dan munculnya berbagai tanda-tanda dan gejala yang dapat mempengaruhi kualitas hidup perempuan pada masa menopause (Al-Azzawi and Palacios, 2009).

Salah satu organ yang mengalami dampak akibat terjadinya hipoestrogen adalah vagina, yaitu terjadinya atrofi vagina (Al-Baghdadi and Ewies, 2009). Atrofi vagina merupakan *silent epidemic* yang dapat mempengaruhi banyak wanita, diperkirakan 50% - 60% wanita pasca menopause terpengaruh dengan kondisi ini (Krychman, 2007). Gejala vaginal pada wanita dengan atrofi vagina berupa vagina kering, dispareunia, perdarahan bercak atau spotting, pruritus, nyeri, atau adanya discharge yang berbau tak sedap. Gejala-gejala ini bisa memiliki dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup dan gairah seksual (Irmayanti, 2016), karena vagina adalah organ kunci dalam merespon rangsangan genital (Pessina, 2006).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa keadaan hipoestrogen menyebabkan perubahan struktural pada dinding vagina yaitu terjadi penurunan ketebalan dinding vagina yang dapat menyebabkan disfungsi seksual (Lara, 2009). Penelitian lain menyebutkan bahwa terjadi perubahan morfologis dalam apoptosis sel vagina yang terlihat melalui mikroskop elektron. Fragmentasi DNA pada vagina meningkat setelah dilakukan ovariectomi. Hal ini menunjukkan bahwa ovariectomi menginduksi apoptosis pada vagina (Sato, 2003). Apoptosis terjadi sebagai mekanisme pertahanan seperti pada reaksi imun atau ketika sel-sel yang rusak oleh penyakit atau agen berbahaya (Norbury and Hickson, 2001). Apoptosis dapat diaktifkan oleh p53 (Fridman, 2003), p53 merupakan protein yang berperan sebagai regulator siklus sel, yang memegang peranan penting dalam adanya respon stres selular. Pada siklus sel, p53 merupakan salah satu *checkpoint* penting untuk mengenali sesuatu penyimpangan pada sel misalnya DNA yang telah rusak (Tan, 2000).

Ovariectomi pada tikus betina meniru banyak modifikasi fisiologis pascamenopause, baik pada

fenotipik maupun fitur histologis (Giuliano, 2001). Hasil penelitian Setyarini (2015), membuktikan adanya peningkatan stres oksidatif pada sel epitel vagina setelah dilakukan ovariectomi.

Vitamin dan makanan yang kaya senyawa antioksidan bisa menjadi strategi yang efektif untuk mengurangi stres oksidatif dan gejala komplikasi yang terkait dengan wanita yang mengalami menopause (Sekhon and Agarwal, 2013). Antioksidan berinteraksi dengan cara menstabilkan radikal bebas sehingga mencegah terjadinya stres oksidatif di dalam tubuh. Salah satu bioaktif yang paling dikenal sebagai antioksidan dalam menangkal radikal bebas adalah antosianin (Kumalaningsih, 2007).

Penelitian tentang pengaruh antosianin terhadap organ reproduksi khususnya menopause masih sangat terbatas. Berdasarkan fenomena tersebut penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimanakah pengaruh antosianin terhadap ketebalan epitel, indeks apoptosis dan ekspresi p53 sel epitel vagina pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) ovariectomi..

## BAHAN DAN METODE

Desain penelitian ini adalah *true experimental* dengan pendekatan *posttest only group control design*. Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina berjumlah 24 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu : 1) kelompok kontrol (K) yang dilakukan ovariectomi tetapi tidak diberikan antosianin; 2) Kelompok perlakuan 1 (P1) yang dilakukan ovariectomi dan diberikan antosianin dengan dosis 20 mg/KgBB/hr; 3) Kelompok perlakuan 2 (P2) yang dilakukan ovariectomi dan diberikan antosianin dengan dosis 40 mg/KgBB/hr; dan 4) Kelompok perlakuan 3 (P3) yang dilakukan ovariectomi dan diberikan antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr.

Hewan coba diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari, kemudian hewan coba diovariectomi untuk memperoleh kondisi hipoestrogen. Hewan coba yang telah dalam kondisi hipoestrogen diberikan antosianin dengan dosis 20 mg/KgBB/hari, 40 mg/KgBB/hari, dan 80 mg/KgBB/hari selama 30 hari, kemudian hewan coba diterminasi dan dilakukan pengambilan organ vagina. Kemudian dibuat preparat dan dilakukan pemeriksaan ekspresi p53 menggunakan metode imunohistokimia, apoptosis pada sel epitel vagina menggunakan Tunel assay serta dilakukan pengukuran ketebalan epitel vagina.

Eksresi p53 dan apoptosis pada sel epitel vagina diamati menggunakan mikroskop Nikon E100 dengan perbesaran 1000x. Penghitungan ekspresi p53 dan indeks apoptosis dilakukan dengan membandingkan jumlah sel epitel vagina yang mengekspresikan p53 pada 20 lapang pandang dengan jumlah sel yang normal. Ketebalan epitel diukur dengan menghitung rerata dari 4 titik dengan perbesaran 400x menggunakan dot slide mikroskop cahaya olympus DP71 dan software *Image Raster*. Data dianalisis menggunakan uji beda *One Way Anova*, dilanjutkan dengan uji post-hoc LSD (*Least Significance Different*) dengan menggunakan SPSS.

**HASIL PENELITIAN**

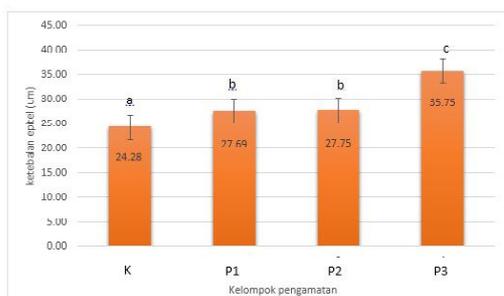
**Pengaruh Antosianin Terhadap Ketebalan Epitel**

Berdasarkan uji *One Way Anova* pengaruh antosianin terhadap ketebalan epitel vagina pada tikus ovariektomi, diperoleh hasil *p-value* = 0,000 < taraf signifikansi  $\alpha$  = 0,05 maka ada perbedaan yang bermakna rerata ketebalan epitel, kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc* LSD (*Least Significance Different*) ditampilkan dalam Tabel berikut :

**Tabel 1** Rerata Ketebalan Epitel Vagina Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Ovariektomi

Kelompok pengamatan	n	Rerata Ketebalan epitel ( $\bar{x} \pm SD$ )	<i>p-value</i>
K	6	24,28 ± 0,78 <sup>a</sup>	0,000 < $\alpha$
P1	6	27,69 ± 0,87 <sup>b</sup>	
P2	6	27,75 ± 1,10 <sup>b</sup>	
P3	6	35,75 ± 2,63 <sup>c</sup>	

Keterangan: Pada kolom rerata ketebalan epitel ± SD yang memuat huruf yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) dan jika memuat huruf yang berbeda berarti terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ).



**Gambar 1** Histogram Perbandingan Ketebalan Epitel Vagina Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Ovariektomi

Hasil analisis menunjukkan dari keempat kelompok dapat diketahui bahwa kelompok yang dilakukan ovariektomi dan diberikan antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr memiliki rata-rata ketebalan epitel vagina yang paling tinggi, sedangkan kelompok kontrol yang dilakukan ovariektomi tetapi tanpa diberikan antosianin memiliki rata-rata ketebalan epitel yang paling rendah. Sementara analisis dari ketiga perlakuan tanpa kelompok kontrol dapat diketahui bahwa kelompok yang dilakukan ovariektomi dan diberikan antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr memiliki rata-rata ketebalan epitel yang paling tinggi, dibandingkan kelompok perlakuan lainnya.

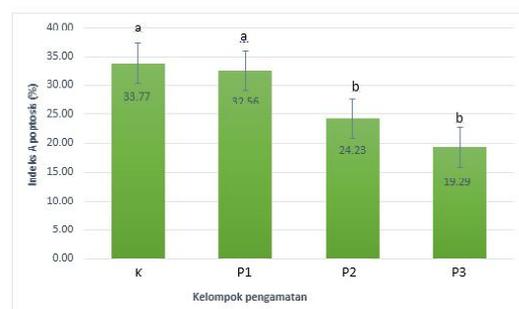
**Pengaruh Antosianin Terhadap Indeks Apoptosis**

Berdasarkan uji *One Way Anova* pengaruh antosianin terhadap ekspresi indeks apoptosis sel epitel vagina pada tikus ovariektomi, diperoleh hasil *p-value* = 0,000 < taraf signifikansi  $\alpha$  = 0,05 maka ada perbedaan yang bermakna rerata jumlah indeks apoptosis. kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc* LSD (*Least Significance Different*) ditampilkan dalam tabel berikut:

**Tabel 2** Rerata Indeks Apoptosis Sel Epitel Vagina Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Ovariektomi

Kelompok pengamatan	n	Rerata Indeks apoptosis ( $\bar{x} \pm SD$ )	<i>p-value</i>
K	6	33,77 ± 3,63 <sup>a</sup>	0,000 < $\alpha$
P1	6	32,56 ± 5,05 <sup>a</sup>	
P2	6	24,23 ± 3,46 <sup>b</sup>	
P3	6	19,29 ± 2,77 <sup>b</sup>	

Keterangan: Pada kolom rerata indeks apoptosis ± SD yang memuat huruf yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) dan jika memuat huruf yang berbeda berarti terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ).



**Gambar 2** Histogram Perbandingan Indeks Apoptosis Sel Epitel Vagina Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Ovariektomi

Dari hasil analisis diatas dapat diketahui bahwa kelompok yang dilakukan ovariektomi dan diberikan antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr memiliki rata-rata indeks apoptosis yang paling rendah, sedangkan kelompok kontrol yang dilakukan ovariektomi tetapi tanpa diberikan antosianin memiliki rata-rata indeks apoptosis yang paling tinggi. Sementara analisis dari ketiga perlakuan tanpa kelompok kontrol dapat diketahui bahwa kelompok yang dilakukan ovariektomi dan diberikan antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr memiliki rata-rata indeks apoptosis yang paling rendah, dibandingkan kelompok perlakuan lainnya.

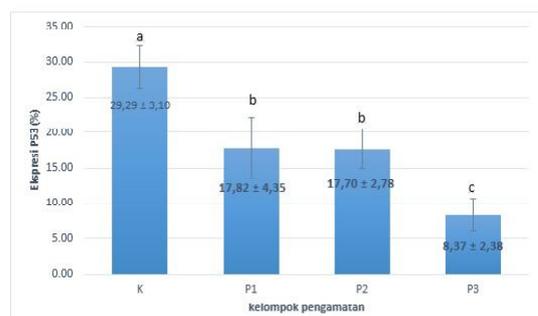
### Pengaruh Antosianin Terhadap Ekspresi p53

Berdasarkan uji *One Way Anova* pengaruh antosianin terhadap ekspresi p53 sel epitel vagina pada tikus ovariektomi, diperoleh hasil *p-value* =  $0,000 < \text{taraf signifikansi } \alpha = 0,05$  maka ada perbedaan yang bermakna rerata jumlah ekspresi p53, kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc* LSD (*Least Significance Different*) ditampilkan dalam Tabel berikut :

**Tabel 3** Rerata Ekspresi p53 Sel Epitel Vagina Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Ovariektomi

Kelompok pengamatan	n	Rerata Ekspresi p53 ( $\bar{x} \pm SD$ )	<i>p-value</i>
K	6	29,29 ± 3,10 <sup>a</sup>	0,000 < $\alpha$
P1	6	17,82 ± 4,35 <sup>b</sup>	
P2	6	17,70 ± 2,78 <sup>b</sup>	
P3	6	8,37 ± 2,38 <sup>c</sup>	

Keterangan: Pada kolom rerata ekspresi p53 ± SD yang memuat huruf yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) dan jika memuat huruf yang berbeda berarti terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ).



**Gambar 3** Histogram Perbandingan Indeks Apoptosis Sel Epitel Vagina Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Ovariektomi

Dari data diatas diketahui bahwa pemberian antosianin berpengaruh secara signifikan dalam menurunkan ekspresi p53 pada sel epitel vagina tikus ovariektomi. Pada kelompok kontrol yang dilakukan ovariektomi tanpa diberikan antosianin memiliki rata-rata ekspresi p53 yang paling tinggi, sedangkan kelompok perlakuan 3 (P3) yang dilakukan ovariektomi dan diberikan antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr memiliki rata-rata ekspresi p53 yang paling rendah.

Sementara analisis dari ketiga perlakuan tanpa kelompok kontrol dapat diketahui bahwa kelompok yang dilakukan ovariektomi dan diberikan antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr memiliki rata-rata ekspresi p53 yang paling rendah, dibandingkan kelompok perlakuan lainnya.

## PEMBAHASAN

### Pengaruh Antosianin Terhadap Ketebalan Epitel

Hasil analisis data pengaruh pemberian antosianin terhadap ketebalan epitel vagina menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna rerata ketebalan pada epitel vagina yang diberikan antosianin pada berbagai dosis. Pada kelompok kontrol yang dilakukan ovariektomi tetapi tanpa diberikan antosianin memiliki rata-rata ketebalan epitel yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang diberikan antosianin. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Yuliani (2014), tentang pengaruh pemberian ekstrak kacang tunggak terhadap ketebalan epitel vagina pada tikus putih ovariektomi, dijelaskan bahwa terjadi penipisan epitel vagina pada kelompok kontrol, yaitu kelompok yang dilakukan ovariektomi tetapi tidak diberikan ekstrak kacang tunggak.

Vagina merupakan organ yang sensitif akibat penurunan kadar estrogen pada wanita post menopause. Hilangnya produksi estrogen ovarium berhubungan dengan atrofi vagina (Archer, 2010). Pada masa menopause terjadi penipisan lapisan epitel vagina, dan hilangnya sel intermediate, yang ditunjukkan dengan berkurangnya tinggi epitel secara keseluruhan (Zaino and Robboy, 2002). Turunnya kadar estrogen menjadikan estrogen tidak cukup untuk merubah konformasi reseptor estrogen (ER), sehingga menyebabkan tidak adanya interaksi antara estrogen dengan reseptor estrogen pada sisi akseptor DNA. Ekspresi gen menurun dimana gen tidak dikatalisis oleh enzim RNA polymerase yang akhirnya menyebabkan penurunan mRNA. Pada

sisi lain tRNA juga menurun, sintesis materi sel menjadi menurun dan menyebabkan terjadinya penipisan pada sel epitel (Puspitadewi, 2007).

Sedangkan pada kelompok perlakuan yang dilakukan ovariectomi dan diberi antosianin, diketahui bahwa pemberian antosianin berpengaruh secara signifikan dalam meningkatkan ketebalan epitel vagina pada berbagai kelompok. Pada kelompok perlakuan 3 yang diberikan antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr memiliki rata-rata ketebalan epitel yang paling tinggi, dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Hal ini berarti bahwa pemberian antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr merupakan dosis yang paling berpengaruh dalam meningkatkan ketebalan epitel vagina tikus putih ovariectomi. Hal ini sejalan dengan penelitian dari Utami (2016), tentang pengaruh pemberian antosianin ubi jalar ungu terhadap ketebalan endometrium tikus putih betina yang dipapar asap rokok, menyebutkan bahwa pemberian antosianin ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) pada dosis 40 mg/KgBB dapat meningkatkan ketebalan endometrium tikus putih.

Data penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada jaringan epitelium vagina, jumlah reseptor yang paling banyak ditemukan adalah reseptor estrogen  $\alpha$  (Pessina, 2006). Penelitian Schmitt dan Stopper (2001), menyebutkan bahwa kelas bioflavonoid seperti antosianidins memiliki potensi untuk berikatan dengan reseptor estrogen  $\alpha$ , dan antosianidin menunjukkan aktivitas estrogenik yang signifikan. Hasil penelitian Utami (2016), menunjukkan bahwa antosianin ubi jalar varietas ungu dapat meningkatkan ekspresi estrogen reseptor  $\alpha$  di endometrium tikus putih betina yang dipapar asap rokok.

### **Pengaruh Antosianin Terhadap Indeks Apoptosis**

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pemberian antosianin terhadap indeks apoptosis sel epitel vagina pada tikus ovariectomi. Dari keempat kelompok, dapat diketahui bahwa kelompok yang dilakukan ovariectomi dan diberikan antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr memiliki rata-rata indeks apoptosis yang paling rendah, sedangkan kelompok kontrol yang dilakukan ovariectomi tetapi tanpa diberikan antosianin memiliki rata-rata indeks apoptosis yang paling tinggi. Sementara analisis dari ketiga perlakuan tanpa kelompok kontrol dapat diketahui bahwa kelompok yang dilakukan ovariectomi dan diberikan

antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr memiliki rata-rata indeks apoptosis yang paling rendah, dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Hal ini berarti bahwa pemberian antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr merupakan dosis yang paling berpengaruh dalam menurunkan indeks apoptosis pada sel epitel vagina tikus ovariectomi.

Hasil tersebut sejalan dengan penelitian (Sun *et al.*, 2012), yang melakukan penelitian tentang pengaruh antosianin dari ekstrak Bayberry China terhadap sel  $\beta$  pada penderita diabetes militus tipe 1. Penelitian ini menyebutkan bahwa antosianin mampu untuk melindungi sel  $\beta$  terhadap kerusakan sel (apoptosis dan nekrosis) yang diinduksi ROS secara *in vitro*.

Hal ini dapat terjadi karena terjadi kerusakan sel yang disebabkan oleh stres oksidatif. Pada kondisi stres oksidatif, terjadi peroksidasi lipid dan kerusakan pada membran sel yang disebabkan oleh radikal bebas. Tingginya kadar radikal bebas dalam tubuh dapat diketahui dari rendahnya aktivitas SOD dan tingginya kadar MDA dalam plasma (Winarsi, 2005). Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan yang serius antara *reaktif oksigen spesies* (ROS) yang diproduksi dengan antioksidan. Ketika agen sitotoksik meningkat, kerusakan yang serius akan terjadi seperti pada lipid, protein, dan DNA (Finkel and Holbrook, 2000). ROS terkait erat dengan apoptosis melalui jalur intrinsik, yang ditandai dengan adanya pelepasan faktor apoptogenik, seperti sitokrom C dan smac di mitokondria (Matsuzawa and Ichijo, 2005).

Antosianin merupakan golongan flavonoid, yaitu senyawa polifenol yang berfungsi sebagai antioksidan (Kumalaningsih, 2007). Antosianin dapat melindungi sel dari apoptosis yang diinduksi oleh stres oksidatif. Antosianin meningkatkan ekspresi BCL-2 (protein anti apoptosis) dan menurunkan Bad dan Bax (protein pro apoptosis) dan caspase 3 yang merupakan protease terkait dengan aktivitas kematian sel (Mok, 2014).

### **Pengaruh Antosianin Terhadap Ekspresi p53**

Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian antosianin berpengaruh dalam menurunkan ekspresi p53 pada sel epitel vagina tikus ovariectomi dan pemberian antosianin dengan dosis 80 mg/KgBB/hr merupakan dosis yang paling berpengaruh dalam menurunkan ekspresi p53 pada sel epitel vagina tikus ovariectomi. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Liu (2013), bahwa antosianin dari blueberry

mampu memperbaiki fragmen dan kerusakan DNA yang disebabkan oleh penyinaran UV. Antosianin dari blueberry memiliki efek perlindungan pada sel yang disinari UV, yang mungkin terjadi terkait kandungan antioksidan pada antosianin blueberry. Penelitian ini menemukan, pada sel yang DNA nya mengalami kerusakan parah setelah penyinaran UV, terdapat peningkatan ekspresi protein p53, sedangkan pada sel yang telah diberikan antosianin dari blueberry, ekspresi p53 menurun. Hal ini menunjukkan bahwa antosianin dapat melakukan intervensi dalam perbaikan DNA.

Pada wanita yang mengalami penuaan ovarium, produksi estradiol menjadi tidak menentu, perlindungan antioksidan hilang, dan terjadi peningkatan stres oksidatif (Sánchez-Rodríguez *et al.*, 2012). Pada kondisi stres, p53 akan teraktivasi dan terjadi penghentian siklus sel dan perbaikan DNA atau apoptosis (Chène, 2003). Adanya kerusakan pada DNA menyebabkan siklus sel akan masuk pada fase G<sub>0</sub> (istirahat) dan protein p53 akan teraktivasi yang disebut proses p53-dependent pada checkpoint G1/S. Protein p53 dikontrol oleh MDM2, sehingga pada saat teraktivasi, level MDM2 juga akan meningkat. MDM2 menonaktifkan p53 dengan mendegradasi p53 (Vermeulen *et al.*, 2003). Pada kondisi sel yang tidak mengalami stres, p53 tidak aktif. Aktivasi terjadi ketika sel-sel stres atau rusak (Vogelstein, 2000).

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian antosianin dapat meningkatkan ketebalan epitel vagina, menurunkan indeks apoptosis dan ekspresi p53 sel epitel vagina pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) ovariektomi.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan variasi dosis yang beragam, dan dilakukan uji toksisitas pada antosianin ubi jalar unguvarietas gunung kawi sebelum digunakan pada manusia.

## DAFTAR PUSTAKA

Al-Azzawi, F., & Palacios, S. (2009). Hormonal Changes During Menopause. *Maturitas*, 63(2), 135-137.  
Al-Baghdadi, O., & Ewies, A. A. A. (2009). Topical Estrogen Therapy in The Management of Postmenopausal Vaginal Atrophy: an Up-To-Date Overview. *Climacteric*, 12(2), 91-105.

Archer, D. F. (2010). Efficacy and Tolerability of Local Estrogen Therapy for Urogenital Atrophy. *Menopause*, 17(1), 194-203.  
Bjornstrom, L., & Sjoberg, M. (2005). Mechanisms of Estrogen Receptor Signaling: Convergence of Genomic and Nongenomic Actions on Target Genes. *Molecular endocrinology*, 19(4), 833-842.  
Chène, P. (2003). Inhibiting the p53-MDM2 Interaction: An Important Target for Cancer Therapy. *Nature Reviews Cancer*, 3(2), 102.  
Evans, M. D., Dizdaroglu, M., & Cooke, M. S. (2004). Oxidative DNA Damage and Disease: Induction, Repair and Significance. *Mutation Research/ Reviews in Mutation Research*, 567(1), 1-61.  
Fridman, J. S., & Lowe, S. W. (2003). Control of Apoptosis by p53. *Oncogene*, 22(56), 9030.  
Giuliano, F. *Et Al.*, 2001. A Preclinical Model of Menopause: The Ovariectomized Female Rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 281(1): 140-9.  
Irmayanti, P. C. (2016). Pemberian Kombinasi Estrogen, Progesteron, dan Testosteron Lebih Meningkatkan Integritas Struktural Vagina Dibandingkan dengan Kombinasi Estrogen dan Progesteron pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina Dewasa Post Ovariektomi. *Journal Intisari Sains Medis*, 7(1), 81-86.  
Krychman, M. (2007). Vaginal Atrophy: The 21 st Century Health Issue Affecting Quality of Life. *Medscape Ob/Gyn & Women's Health*.  
Kumalaningsih, S. (2006). *Antioksidan Alami: Penangkal Radikal Bebas*. Trubus Agrisarana.  
Lara, L. A. D. S., Da Silva, A. R., Rosa e Silva, J. C., Chaud, F., Silva de Sá, M. F., e Silva, A. R. M., & Rosa, A. C. J. D. S. (2009). Menopause leading to increased vaginal wall thickness in women with genital prolapse: Impact on sexual response. *The journal of sexual medicine*, 6(11), 3097-3110.  
Liu, W., Lu, X., He, G., Gao, X., Li, M., Wu, J., ... & Luo, C. (2013). Cytosolic Protection Against Ultraviolet Induced DNA Damage by Blueberry Anthocyanins and Anthocyanidins in hepatocarcinoma HepG2 cells. *Biotechnology letters*, 35(4), 491-498.  
Mok, J. W., Chang, D. J., & Joo, C. K. (2014). Antiapoptotic Effects of Anthocyanin from The Seed Coat of Black Soybean Against Oxidative Damage of Human Lens Epithelial Cell Induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Current Eye Research*, 39(11), 1090-1098.  
Norbury, C. J., & Hickson, I. D. (2001). Cellular Responses to DNA Damage. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 41(1), 367-401.  
Pessina, M. A., Hoyt Jr, R. F., Goldstein, I., & Traish, A. M. (2006). Differential Effects of Estradiol, Progesterone, and Testosterone on Vaginal Structural Integrity. *Endocrinology*, 147(1), 61-69.  
Puspitadewi, S. (2007). Potensi Agensia Anti Fertilitas Biji Tanaman Jarak (*Jatropha curcas*) dalam

- Mempengaruhi Profil Uterus Mencit (*Mus musculus*) Swiss Webster. *Jurnal Sains dan Matematika*, 15(2), 55-60.
- Reddish, S. (2011). Menopausal Transition: Assessment in General Practice. *Australian family physician*, 40(5), 266.
- Sánchez-Rodríguez, M. A., Zacarías-Flores, M., Arronte-Rosales, A., Correa-Muñoz, E., & Mendoza-Núñez, V. M. (2012). Menopause as Risk Factor for Oxidative Stress. *Menopause*, 19(3), 361-367.
- Sato, T., Fukazawa, Y., Kojima, H., Ohta, Y., & Iguchi, T. (2003). Multiple mechanisms are involved in apoptotic cell death in the mouse uterus and vagina after ovariectomy. *Reproductive Toxicology*, 17(3), 289-297.
- Scambia, G., Mango, D., Signorile, P. G., Anselmi, R. A., Palena, C., Gallo, D., ... & Mancuso, S. (2000). Clinical Effects of A Standardized Soy Extract in Postmenopausal Women: A Pilot Study. *Menopause (New York, NY)*, 7(2), 105-111.
- Schmitt, E., & Stopper, H. (2001). Estrogenic Activity of Naturally Occurring Anthocyanidins. *Nutrition and Cancer*, 41(1-2), 145-149.
- Sekhon, L. H., & Agarwal, A. (2013). The Menopause and Oxidative Stress. In *Studies on Women's Health* (pp. 181-203). Humana Press, Totowa, NJ.
- Setyarini A.I., 2015. Pengaruh Ekstrak Vigna Unguilata Terhadap Kadar SOD, Kadar MDA, Aktivitas MAPK dan Proliferasi Fibroblas Vagina Rattus Norvegicus Pasca Ovariectomi. Tesis. Universitas Brawijaya.
- Sun, C. D., Zhang, B., Zhang, J. K., Xu, C. J., Wu, Y. L., Li, X., & Chen, K. S. (2012). Cyanidin-3-glucoside-rich extract from Chinese Bayberry Fruit Protects Pancreatic  $\beta$  cells and ameliorates Hyperglycemia in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Journal of Medicinal Food*, 15(3), 288-298.
- Tan, D. T., Tang, W. Y., Liu, Y. P., Goh, H. S., & Smith, D. R. (2000). Apoptosis and Apoptosis Related Gene Expression in Normal Conjunctiva and Pterygium. *British Journal of Ophthalmology*, 84(2), 212-216.
- Utami, S. (2016). Pengaruh Antosianin Ubi Jalar (*Ipomoea Batatas* L) Varietas Ungu Terhadap Ekspresi Reseptor Estrogen- $\alpha$  Dan Ketebalan Endometrium Pada Uterus Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Betina Yang Dipapar Asap Rok (Doctoral dissertation, Universitas Brawijaya).
- Vermeulen, K., Van Bockstaele, D. R., & Berneman, Z. N. (2003). The Cell Cycle: A Review of Regulation, Deregulation and Therapeutic Targets in Cancer. *Cell Proliferation*, 36(3), 131-149.
- Vogelstein, B., Lane, D., & Levine, A. J. (2000). Surfing The p53 Network. *Nature*, 408(6810), 307.
- Winarsi, H. (2005). *Antioksidan Alami dan Radikal*. Kanisius.
- Yuliani, 2014. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Kacang Tunggak Terhadap Ketebalan Epitel Vagina Pada Tikus Putih Ovariectomi*. Tesis. Universitas Brawijaya.
- Zaino, R. J., Robboy, S. J., & Kurman, R. J. (2002). Diseases of The Vagina. *Blaustein's Pathology of The Female Genital Tract*. USA, 132-136.