

Pengaruh Olahraga Teratur Terhadap Kadar Estrogen Adiposa dan Estrogen Serum pada Tikus *Sprague dawley* yang Dilakukan Ovariectomi

Eka Bebasari*

ABSTRACT

Menopause has some effects on women's health. Exercise is one alternative to resolve menopausal complaints. Regular exercise can increase serum estrogen level in postmenopausal women. This increase is believed to occur through increased aromatization of androgen in extragonadal tissue especially adipose tissue in postmenopausal women. The purpose of this study is to explore estrogen levels in adipose tissue and serum due to regular exercise in ovariectomized rats. A post-test only control group design was performed in this study. Ten female *Sprague dawley* rats were used throughout the study and randomly selected. Rats were ovariectomized and divided into two groups: five rats in treated group and five rats in control group. Treatment groups get treadmill exercise for 8 weeks. Furthermore, rats blood were taken for examination of serum estrogen level, rats were killed and subcutaneous abdominal adipose tissue were removed for examination of estrogen level in adipose tissue. Statistical analysis was performed with independent t test. Estrogen level in adipose tissue was higher in the treatment group but not statistically significant ($p > 0,05$). Higher serum estrogen levels in the control group but not statistically significant ($p > 0,05$). Extragonadal aromatization has occurred in adipose tissue of ovariectomized rats with regular exercise.

Keywords : exercise, ovariectomy, estrogen, aromatase, extragonadal aromatization

Usia harapan hidup wanita dari tahun ke tahun terus meningkat karena adanya kemajuan di bidang kesehatan dan sosial ekonomi. Meskipun usia harapan hidup terus meningkat, usia wanita saat memasuki masa menopause tetap berada pada kisaran 50 tahun. Berdasarkan perkiraan usia harapan hidup yang mencapai 66 hingga 71 tahun maka diperkirakan wanita akan menghabiskan sepertiga masa hidupnya dalam kondisi menopause.

Menopause pada wanita disebabkan berkurangnya produksi hormon estrogen. Berkurangnya produksi hormon estrogen saat menopause menimbulkan banyak keluhan kesehatan pada wanita. Keluhan-keluhan menopause antara lain gejala vasomotor, gejala somatik, gejala genitourinaria, dan gejala psikologis.¹ Keluhan-keluhan tersebut dapat mempengaruhi kualitas hidup

seorang wanita. Terapi utama untuk mengatasi keluhan tersebut saat ini adalah terapi sulih hormon (*Hormone Replacement Therapy/HRT*) dengan estrogen, progesteron, dan testosteron. Penggunaan HRT masih menjadi kontroversi karena terdapat efek samping serius dan juga memerlukan biaya yang tidak sedikit.²⁻⁵

Olahraga menjadi salah satu alternatif terapi. Olahraga ternyata dapat mengurangi gejala-gejala menopause.^{6,7} Namun peranan olahraga dalam mengatasi gejala menopause masih belum dimengerti sepenuhnya. Salah satu mekanisme yang dapat menjelaskan peranan olahraga dalam mengurangi gejala menopause adalah pengaruh olahraga terhadap kadar hormon estrogen. Olahraga teratur dengan zona latihan sedang diketahui dapat meningkatkan kadar hormon estrogen serum pada wanita pascamenopause.⁸ Peningkatan kadar estrogen tersebut diduga terjadi melalui peningkatan aromatisasi androgen di ekstragonadal. Pada wanita menopause masih terdapat sejumlah estrogen yang

* Penulis untuk korespondensi : Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau,
Alamat : Jl. Diponegoro No. 1 Telp. 0761-839264, ext 209

dihasilkan di luar ovarium antara lain di jaringan adiposa, kulit, tulang, dan otak. Estrogen yang dihasilkan di jaringan tersebut berasal dari proses konversi androgen, terutama testosteron, menjadi estrogen oleh kerja enzim CYP19 aromatase. Proses ini disebut aromatisasi ekstragonadal. Estrogen yang disintesis di sini aktif secara biologis dan bekerja dalam bentuk parakrin atau intrakrin, meskipun juga dapat terhindar dari metabolisme lokal dan memasuki sirkulasi. Setelah menopause jaringan adiposa merupakan sumber utama estrogen.⁹

Belum dilakukan penelitian lebih lanjut bagaimana pengaruh olahraga teratur terhadap aktivitas aromatisasi ekstragonadal terutama di jaringan adiposa yang merupakan sumber utama estrogen pada menopause sehingga dapat meningkatkan kadar hormon estrogen serum pada wanita pascamenopause.

METODE

Hewan coba adalah 10 ekor tikus putih betina *Rattus norvegicus* galur *Sprague dawley* berumur 3 bulan dengan berat badan $206 \pm 6,18$ gram yang diperoleh dari bagian Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan dipilih secara acak sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan. Pada hari pertama hewan coba diundi untuk mendapatkan nomor urut kemudian dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu diberi perlakuan olahraga; dan tidak diberi perlakuan olahraga dengan masing – masing kelompok berjumlah 5 ekor. Adaptasi dengan lingkungan dilakukan selama 7 hari dengan kondisi kandang yang sama.

Setelah adaptasi tikus diovariectomi. Setelah pemulihan selama 1 minggu dilakukan adaptasi terhadap treadmill selama 5 hari berupa lari di treadmill dengan kecepatan 17,4 m/menit selama 5 menit. Perlakuan olahraga diberikan selama 8 minggu menggunakan treadmill khusus tikus dengan frekuensi 5x/ minggu sesuai protokol dari Moraska *et al.* (2000). Pada 4 minggu pertama tikus berlari di atas treadmill selama 10 menit dan diperpanjang menjadi 20 - 30 menit, kemiringan treadmill derajat 5 % ($4,5^\circ$) dan kecepatan 17,4 – 21,5 m/menit.

Pada 4 minggu kedua waktu latihan diperpanjang menjadi 40 - 60 menit, kemiringan treadmill dinaikkan sampai derajat 10 % (9°) dan kecepatan ditambah hingga 25,5 – 29,2 m/menit. Aktivitas olahraga pada kecepatan 29,2 m/menit selama 60 menit diawali dengan pemanasan dengan kecepatan 21,5 m/menit dan ditingkatkan menjadi 25,5 m/menit masing – masing dilakukan selama 5 menit. Demikian juga proses pendinginan dilakukan dengan kecepatan 21,5 m/menit selama 5 menit. Pemanjangan waktu latihan dan peningkatan kecepatan berlari dilakukan apabila tikus mampu mempertahankan kecepatan selama 5 hari berturut-turut. Protokol latihan ini akan menghasilkan intensitas latihan sebesar 75% $VO_2 \text{ max}$.¹⁰

Hari ke 74, darah tikus diambil dari sinus orbitalis. Canthus medialis mata ditusuk dengan tabung mikrohematokrit sampai mengenai vena retro orbitalis. Selanjutnya darah yang keluar ditampung dalam tabung reaksi steril sebanyak ± 2 ml. Darah disentrifuse dengan kecepatan 3000 rpm (*rounds per minutes*) selama 10 menit. Serum diambil, selanjutnya disimpan dalam lemari pembeku pada suhu $2^\circ\text{-}8^\circ\text{C}$ sampai saat dilaksanakan pengukuran kadar hormon estrogenya.

Hari ke 75, semua tikus dimatikan. Tikus dimatikan dengan cara dekapitasi. Kulit abdomen diinsisi dan dibentangkan dengan jarum untuk identifikasi jaringan adiposa kemudian dilakukan eksisi jaringan adiposa. Jaringan disimpan dalam PBS untuk diproses menjadi cairan jaringan.

Bagian jaringan yang akan diambil cairannya dihancurkan secara mekanik menggunakan *homogenizer* kemudian disentrifuse untuk diambil supernatannya dan disimpan dalam lemari es pada suhu $2\text{-}8^\circ\text{C}$ sampai saat dilaksanakan pengukuran. Supernatan yang didapat merupakan sampel yang akan diukur kadar hormonnya. Kadar estrogen serum dan estrogen adiposa diukur dengan teknik ELISA.

Analisis data untuk penelitian ini menggunakan program SPSS versi 15. Analisis statistik yang digunakan adalah uji t tidak berpasangan. Data disajikan dalam bentuk mean $\pm$ *standard error of mean* (SEM).

HASIL PENELITIAN

1. Berat badan

Berat badan awal tikus kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna. Pada akhir penelitian terdapat penambahan berat badan tikus kedua kelompok. Rata-rata peningkatan berat badan tikus kelompok kontrol lebih tinggi daripada kelompok perlakuan (tabel 1). Analisis statistik menunjukkan ada beda bermakna antara kedua kelompok dengan nilai $p < 0,05$.

Tabel 1. Berat badan tikus awal dan akhir (mean±SEM)

Kelompok (n= 5 ekor)	Berat badan awal (g)	Berat badan akhir (g)	Rata-rata peningkatan (g)	P
Kelompok kontrol	210±11,4	256±12,88	46±6,00	0,035
Kelompok perlakuan	202±5,83	228±9,69	26±5,09	

2. Kadar estrogen jaringan adiposa

Hasil pengukuran kadar estrogen jaringan adiposa menunjukkan bahwa rata-rata kadar estrogen jaringan adiposa pada kelompok perlakuan lebih tinggi daripada kelompok kontrol (tabel 2). Analisis statistik dengan uji t tidak berpasangan terhadap selisih nilai menunjukkan bahwa tidak ada beda bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan nilai signifikansi $p > 0,05$.

Tabel 2. Kadar estrogen jaringan adiposa (mean±SEM)

Kelompok (n= 5 ekor)	Kadar estrogen adiposa (pg/mL)	P
Kelompok kontrol	13,69 ± 0,96	0,127
Kelompok perlakuan	17,08 ± 1,74	

3. Kadar estrogen serum

Hasil pengukuran kadar estrogen serum menunjukkan bahwa rata-rata kadar estrogen serum pada kelompok perlakuan lebih rendah daripada kelompok kontrol (tabel 3). Analisis statistik dengan uji t tidak berpasangan terhadap selisih nilai kelompok perlakuan dan kelompok kontrol menunjukkan bahwa tidak ada beda bermakna dengan nilai signifikansi $p > 0,05$.

Tabel 3. Kadar estrogen serum (mean±SEM)

Kelompok (n= 5 ekor)	Kadar estrogen serum (pg/mL)	P
Kelompok kontrol	21,58 ± 3,01	0,314
Kelompok perlakuan	17,48 ± 2,34	

PEMBAHASAN

Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa kadar estrogen jaringan adiposa pada kelompok perlakuan lebih tinggi daripada kelompok kontrol namun analisis statistik dengan uji t tidak berpasangan menunjukkan tidak ada beda bermakna ($p > 0,05$). Demikian pula pengaruh olahraga terhadap kadar estrogen serum. Kadar estrogen serum lebih tinggi pada kelompok kontrol daripada kelompok perlakuan. Analisis statistik dengan uji t tidak berpasangan menunjukkan tidak ada beda bermakna ($p > 0,05$). Pada penelitian Hao *et al.* (2010) terdapat peningkatan kadar estrogen serum secara bermakna setelah perlakuan olahraga dengan *treadmill* pada tikus *Sprague dawley* yang diovariectomi dibandingkan dengan tikus yang diovariectomi namun tidak diberi perlakuan olahraga.¹¹ Hasil yang berbeda ini kemungkinan diakibatkan perbedaan durasi olahraga yang diberikan, intensitas olahraga, dan lamanya perlakuan. Pada penelitian Hao *et al.* (2010) durasi olahraga yang diberikan tidak berubah dari awal hingga akhir penelitian yaitu selama 60 menit. Pada penelitian ini durasi olahraga ditingkatkan secara bertahap mulai dari 10 menit hingga 60 menit. Kecepatan *treadmill* pada penelitian Hao *et al.* (2010) tetap dari awal hingga akhir yaitu 18 m/menit dengan kemiringan 0% (0°). Pada penelitian ini kecepatan dan kemiringan *treadmill* ditingkatkan secara bertahap mulai dari 17,4 m/menit hingga mencapai 29,2 m/menit di akhir penelitian. Begitu juga dengan kemiringan *treadmill* mulai 5%(4,5°) di awal penelitian ditingkatkan menjadi 10% (9°) di akhir penelitian. Intensitas olahraga pada akhir penelitian ini lebih tinggi daripada penelitian Hao *et al.* (2010). Namun perlakuan olahraga oleh Hao *et al.* (2010) lebih lama dan stabil. Lama perlakuan olahraga pada penelitian Hao *et al.* (2010) tersebut adalah 12 minggu sedangkan pada penelitian ini adalah 8 minggu dengan frekuensi yang sama yaitu 5 kali per minggu.

Protokol latihan ini akan menghasilkan intensitas latihan sebesar 75% $\text{VO}_2 \text{ max}$.¹⁰ Pada penelitian oleh Moraska *et al.* (2000) intensitas latihan tersebut meningkatkan aktivitas enzim-enzim, namun tidak diteliti efeknya terhadap peningkatan hormon. Pengaruh olahraga terhadap peningkatan berat badan berkaitan juga dengan produksi estrogen. Wanita pascamenopause yang mengalami obesitas cenderung kurang mengalami keluhan-keluhan menopause. Hal ini disebabkan pada obesitas produksi estrogen lebih banyak.¹² Namun obesitas merupakan faktor risiko timbulnya penyakit-penyakit lain seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit jantung koroner. Peningkatan kadar estrogen serum karena banyaknya cadangan lemak yang akan diubah menjadi estrogen tidak efektif karena adanya risiko menderita penyakit-penyakit metabolik tersebut.

Badeau *et al.* (2007) meneliti kadar estradiol dan ester estradiol yaitu estradiol yang teresterifikasi di serum, jaringan adiposa visceral, dan jaringan adiposa subkutis abdomen pada wanita hamil, wanita premenopause, dan pascamenopause.¹³ Ester estradiol merupakan derivat dari estradiol yang memiliki aktivitas hormonal poten dan dapat bertahan lama. Pada wanita premenopause dan pascamenopause proporsi ester estradiol meningkat seiring dengan penurunan kadar estradiol serum. Kadar ester estradiol di jaringan adiposa lebih tinggi daripada kadar estradiol bebas. Rendahnya kadar estradiol bebas dan ester estradiol serum pada wanita premenopause dan pascamenopause dibandingkan kadarnya di jaringan adiposa menunjukkan kemungkinan bahwa sebagian besar estradiol diproduksi dan disimpan di jaringan adiposa. Berdasarkan aktivitas hormonalnya yang poten dan dapat bertahan lama, terdapat hipotesis bahwa ester estradiol berperan sebagai reservoir estrogen yang akan dilepaskan ke jaringan target pada kondisi rendahnya estrogen.¹³ Pada wanita pascamenopause estrogen banyak terdapat di jaringan adiposa dan sebagian besar berupa ester estradiol. Pada penelitian ini kadar estrogen jaringan adiposa lebih tinggi pada kelompok perlakuan namun secara statistik tidak bermakna. Ada kemungkinan estrogen yang terdapat di jaringan adiposa tersebut disimpan dalam bentuk ester estradiol.

KESIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan kadar estrogen jaringan adiposa dan kadar estrogen serum akibat olahraga teratur pada tikus yang diovariectomi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada seluruh pihak yang telah berpartisipasi dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shakhatreh FMN and Mas'ad D. 2006. Menopausal symptoms and health problems of women aged 50–65 years in Southern Jordan. *Climacteric* 9:305–11.
2. McKee J and Warber SL. 2005. Integrative Therapies for Menopause. *Southern Medical Journal* 98(3):319-26.
3. Rao SS, Singh M, Parkar M, and Sugumaran R. 2008. Health Maintenance for Postmenopausal Women. *American Family Physician* 78(5):583-91.
4. Wierman ME, Basson R, Davis SR, Khosla S, Miller KK, Rosner W, and Santoro N. 2006. Androgen Therapy in Women : An Endocrin Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91(10):3697–710.
5. Maia H, Casoy J, and Valente J. 2009. Testosterone replacement therapy in the climacteric: Benefits beyond sexuality. *Gynecological Endocrinology* 25(1):12–20.
6. Slaven L and Lee C. 1997. *Mood* and symptom reporting among middle-aged women: The relationship between menopausal status, hormone replacement therapy and exercise participation. *Health Psychology* 16(3):203-08.
7. Elavsky S and McAuley E. 2007. Physical Activity and Mental Health Outcomes During Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Behavioral Medicine* 33(2):132–42.
8. Agustini D. 2006. Pengaruh olahraga teratur dan terukur terhadap kadar hormon

- estrogen serum wanita pascamenopause. *Majalah Ilmu Faal Indonesia* 5(3):123-34.
9. Simpson ER. 2000. Role of aromatase in sex steroid action. *Journal of Molecular Endocrinology* 25:149–56.
 10. Moraska A, Deak T, Spencer RL, Roth D, and Fleshner M. 2000. Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in Sprague-Dawley rats. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 279:R1321–R1329.
 11. Hao L, Wang Y, Duan Y, and Bu S. 2010. Effects of treadmill exercise training on liver fat accumulation and estrogen receptor alpha expression in intact and ovariectomized rats with or without estrogen replacement treatment. *European Journal of Applied Physiology* 109(5):879-86
 12. Mirzaiinj Mabadi K, Anderson D, and Barnes M. 2006. The relationship between exercise, Body Mass Index, and menopausal symptoms in midlife Australian women. *International Journal of Nursing Practice* 12:28-34.
 13. Badeau M, Vihma V, Mikkola TS, Tiitinen A, and Tikkanen MJ. 2007. Estradiol Fatty Acid Esters in Adipose Tissue and Serum of Pregnant and Pre- and Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(11):4327–31