

**PENINGKATAN KETEBALAN EPITEL GINGIVA SETELAH  
PEMBERIAN *ESTRADIOL VALERAT*  
PENELITIAN EKSPERIMENTAL PADA TIKUS *WISTAR* BETINA DEWASA**

**Karya Tulis Ilmiah  
(SKRIPSI)**



**Diajukan Guna Memenuhi Syarat  
Untuk Meraih Gelar Sarjana Kedokteran Gigi  
Pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember**



**Pembimbing :**

1. drg. Erna Sulistyani, M Kes (DPU)
2. drg. Izzata Barid, M Kes (DPA)

**Oleh :**

**Nugroho Adi Widodo**  
NIM. 991610101086

<b>Asal :</b>	Hadiah	<b>Klass</b>
<b>Terima :</b>	Revisi 25020	613.94
<b>No. Induk :</b>		WID
<b>Pengatalog :</b>		P

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2004**

**PENINGKATAN KETEBALAN EPITEL GINGIVA SETELAH  
PEMBERIAN *ESTRADIOL VALERAT*  
PENELITIAN EKSPERIMENTAL PADA TIKUS *WISTAR* BETINA DEWASA**

**Karya Tulis Ilmiah  
(SKRIPSI)**

**Diajukan Guna Memenuhi Syarat  
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi  
Pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember**

**Oleh:**

**Nugroho Adi Widodo**

**NIM. 991610101086**

**Dosen Pembimbing Utama**

  
**drg. Erna Sulistyani, M. Kes.**  
**NIP. 132 148 478**

**Dosen Pembimbing Anggota**

  
**drg. Izzata Barid, M. Kes.**  
**NIP. 132 162 520**

Diterima oleh:

Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember  
Sebagai Karya Tulis Ilmiah (Skripsi)

Dipertahankan pada :  
Hari : Selasa  
Tanggal : 13 April 2004  
Tempat : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

**Tim Penguji**

**Ketua**



drg. Erna Sulistyani, M. Kes.  
NIP. 132 148 478

**Sekretaris**



drg. Depi Praharani, M. Kes  
NIP. 132 162 518

**Anggota**



drg. Izzata Barid, M. Kes.  
NIP. 132 162 520

**Mengesahkan**

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember**



drg. Zahreni Hamzah, M. S.  
NIP. 131 558 576

MOTTO

"Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan suatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri"  
(Ar-ra'd:11)

## PERSEMBAHAN

Dengan setulus hati Karya Tulis Ilmiah ini penulis persembahkan untuk.

1. Ayah dan ibunda tercinta, terima kasih atas do'anya yang tulus dan tak pernah henti, kasih sayang, perhatian, pengorbanan, dan motivasi demi tercapainya cita-citaku.
2. Semua saudaraku yang telah memberikan do'a, dorongan dan semangat padaku.
3. Teman-teman angkatan '99 mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
4. Agama, Bangsa dan Almamater tercinta.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karuniaNya yang diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penulisan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul *Peningkatan Ketebalan Epitel Gingiva setelah Pemberian Estradiol valerat. Penelitian Eksperimental pada Tikus Wistar Betina Dewasa.*

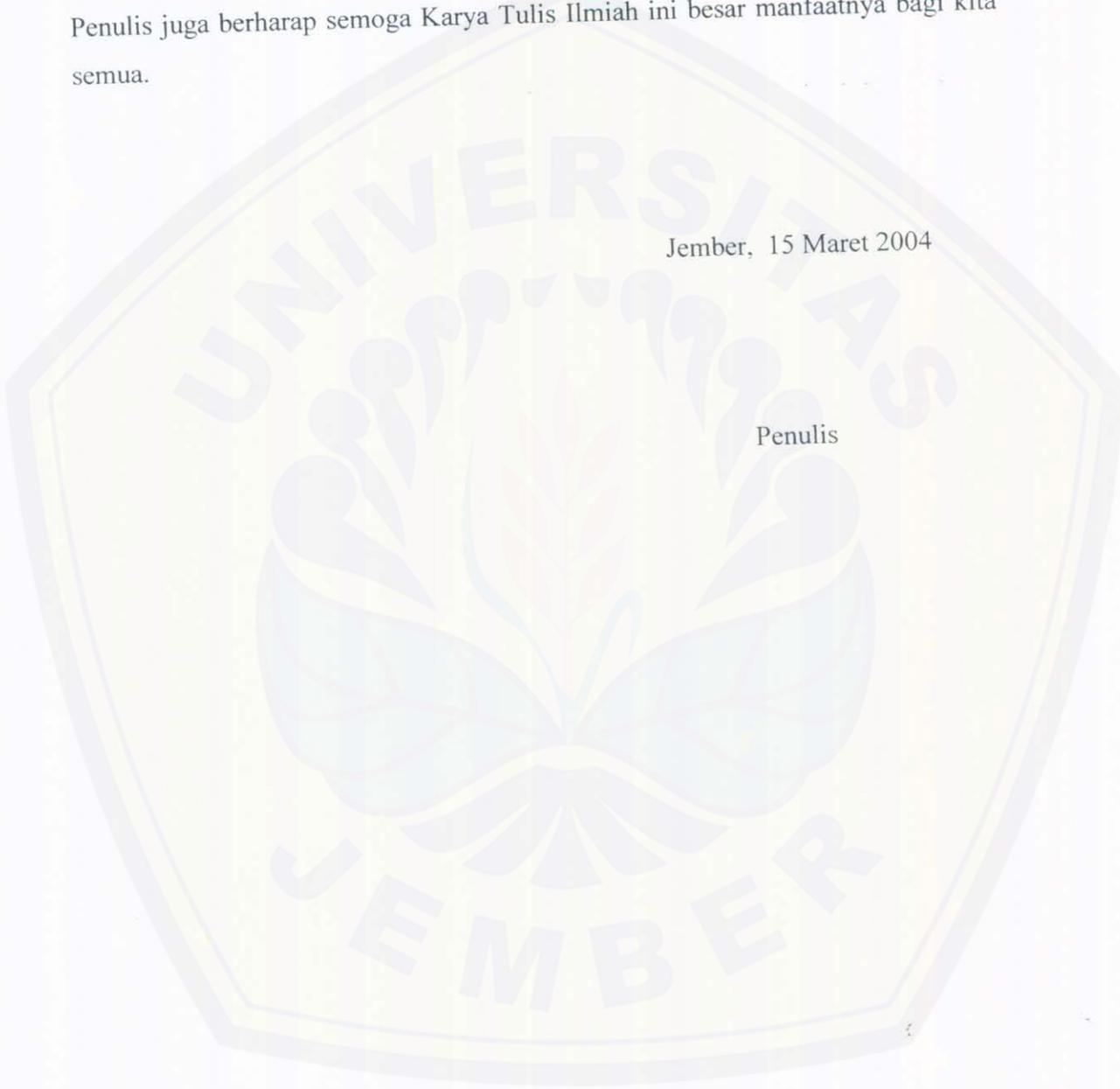
Penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini diselesaikan guna memenuhi syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. drg. Zahreni Hamzah, M. S., sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
2. drg. Erna Sulistyani, M. Kes., sebagai Dosen Pembimbing Utama (DPU) yang telah membimbing, memberi petunjuk dan motivasi sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat diselesaikan.
3. drg. Izzata Barid, M. Kes., sebagai Dosen Pembimbing Anggota (DPA) atas segala bimbingan, pengarahan, motivasi dan petunjuknya sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat diselesaikan.
4. drg. Depi Praharani, M. Kes., sebagai Sekretaris atas segala arahan dan bimbingan sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat diselesaikan.
5. Seluruh staf karyawan pada institusi tempat penelitian dan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini, khususnya Mas Agus dan Mbak Wahyu dari bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember.
6. Emmaria, Fendik, Kadek dan Ririn, yang telah banyak membantuku dalam segala hal untuk penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Semua pihak yang turut memberikan dukungan, baik moril maupun materi dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini yang tentunya tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis berupaya untuk menyelesaikan penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dengan sebaik-baiknya, tetapi penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan yang perlu disempurnakan. Sehubungan dengan hal tersebut, maka penulis mengharapkan saran dan kritik demi kesempurnaan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini besar manfaatnya bagi kita semua.

Jember, 15 Maret 2004

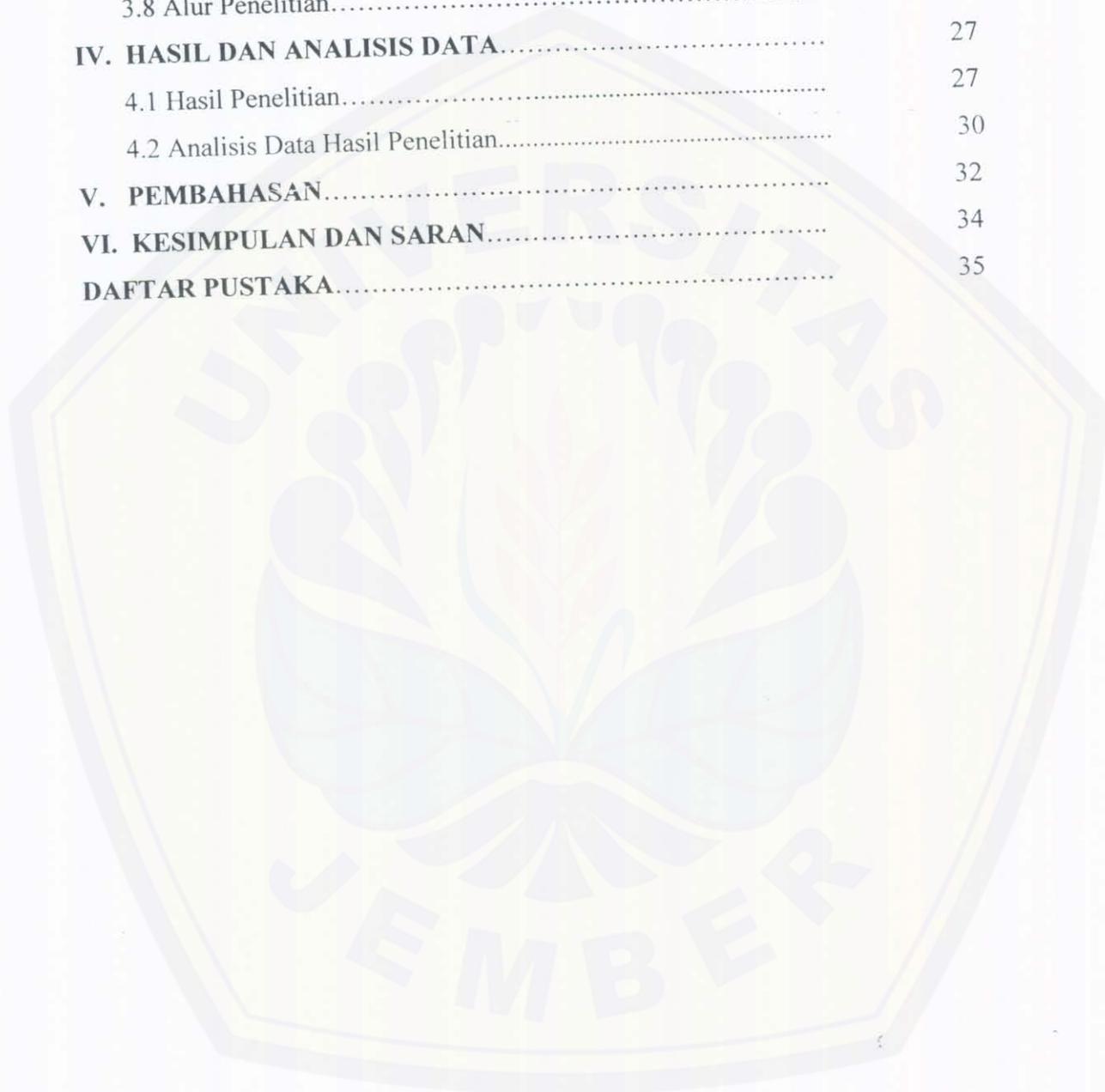
Penulis



DAFTAR ISI

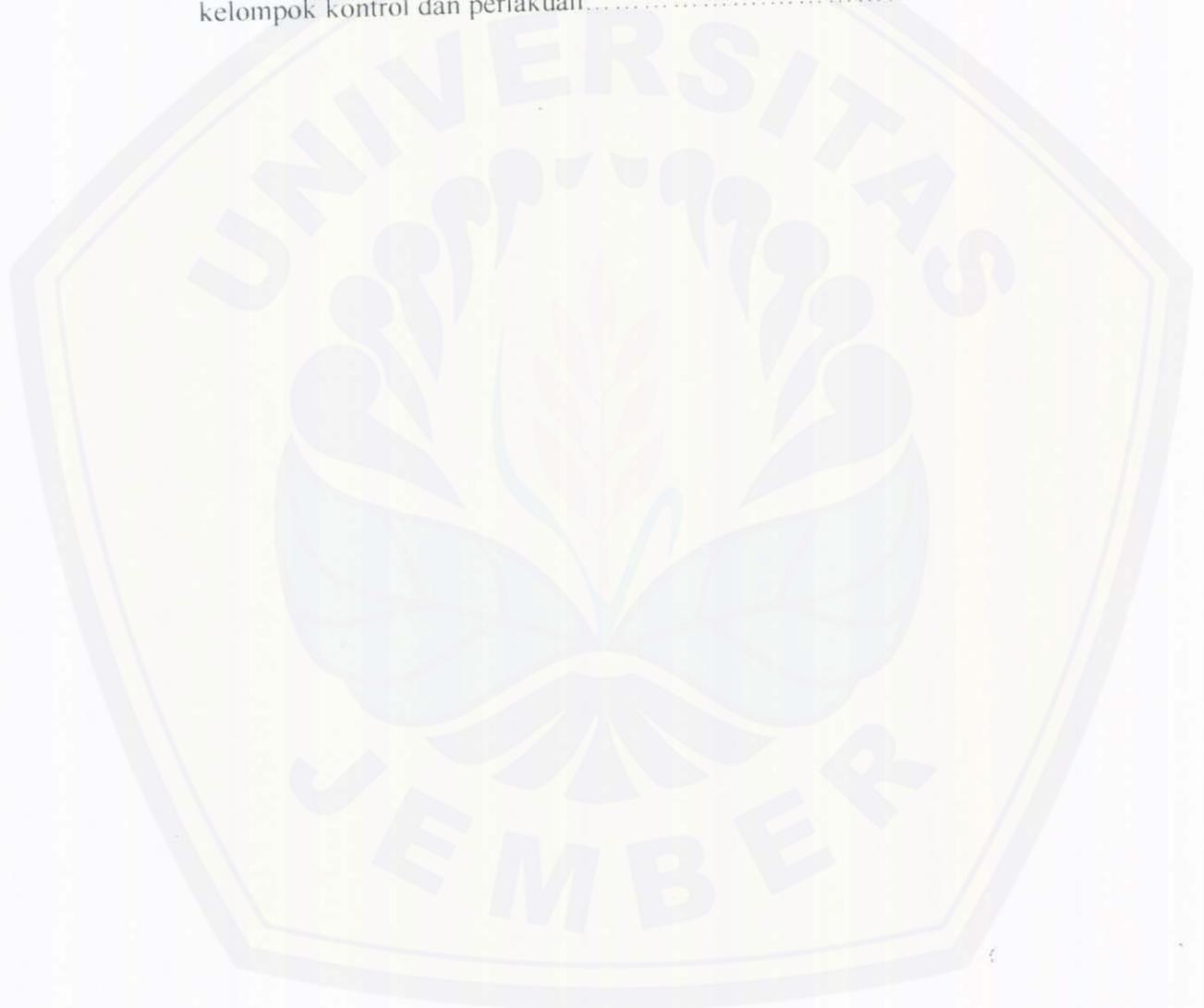
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN MOTTO.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
RINGKASAN.....	xiii
<b>I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	2
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	2
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1 Kontrasepsi Hormonal.....	4
2.2 Menopause.....	7
2.3 Hormon Estrogen.....	8
2.4 Epitel.....	13
2.5 Gingiva.....	17
2.6 Hipotesis Penelitian.....	20
<b>III. METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>21</b>
3.1 Jenis, Tempat, dan Waktu Penelitian.....	21
3.2 Variabel Penelitian.....	21
3.3 Besar dan Kriteria Sampel.....	22
3.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	22

3.5 Definisi Operasional.....	23
3.6 Prosedur Penelitian.....	24
3.7 Analisis Data.....	25
3.8 Alur Penelitian.....	26
<b>IV. HASIL DAN ANALISIS DATA.....</b>	<b>27</b>
4.1 Hasil Penelitian.....	27
4.2 Analisis Data Hasil Penelitian.....	30
<b>V. PEMBAHASAN.....</b>	<b>32</b>
<b>VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>34</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>35</b>



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ketebalan epitel gingiva tikus putih <i>Wistar</i> dengan pemberian dan tanpa pemberian <i>Estradiol valerat</i> selama 35 hari.....	27
Tabel 2. Hasil uji normalitas kelompok kontrol dan perlakuan.....	30
Tabel 3. Hasil uji homogenitas kelompok kontrol dan perlakuan.....	30
Tabel 4. Hasil <i>independent t-test</i> perbandingan ketebalan epitel gingiva kelompok kontrol dan perlakuan.....	31



**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Diagram batang perbedaan besar ketebalan epitel gingiva tikus putih <i>Wistar</i> antara kelompok kontrol dengan perlakuan.....	28
Gambar 2. Diagram batang rata-rata ketebalan epitel gingiva tikus putih <i>Wistar</i> antara kelompok kontrol dengan perlakuan.....	23
Gambar 3. Sediaan epitel gingiva tikus putih <i>Wistar</i> pada kelompok kontrol dengan pembesaran 400X dan pewarnaan <i>Haematoxylin eosin</i> .....	29
Gambar 4. Sediaan epitel gingiva tikus putih <i>Wistar</i> pada kelompok perlakuan dengan pembesaran 400X dan pewarnaan <i>Haematoxylin eosin</i> .....	29

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Penghitungan besar sampel.....	38
Lampiran 2. Alat dan bahan penelitian.....	39
Lampiran 3. Foto alat dan bahan penelitian.....	40
Lampiran 4. Tahap pembuatan sediaan.....	44
Lampiran 5. Tahap pengecatan.....	46
Lampiran 6. Makanan standart untuk tikus.....	47
Lampiran 7. Penghitungan uji normalitas, uji homogenitas dan <i>t-test</i> .....	48
Lampiran 8. Data kasar hasil penelitian.....	50

RINGKASAN

Nugroho A.W, NIM 991610101086, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, judul skripsi “Peningkatan ketebalan epitel gingiva setelah pemberian *Estradiol valerat*. Penelitian eksperimental pada tikus *Wistar* betina dewasa”, dibawah bimbingan drg. Erna Sulistyani, M. Kes. (DPU), dan drg.Izzata Barid, M. Kes. (DPA).

Kontrasepsi adalah pencegahan konsepsi atau pencegahan kehamilan. Kontrasepsi hormonal terdiri dari tiga jenis, yaitu kontrasepsi *oral*, suntikan dan implantasi. Dewasa ini paling banyak digunakan kontrasepsi *oral*. Kontrasepsi *oral* mengandung estrogen atau progestin atau gabungan keduanya. Selain sebagai kontrasepsi, estrogen digunakan juga sebagai terapi hormonal pada wanita menopause. Estrogen memiliki dampak terhadap kesehatan rongga mulut. Namun demikian efek estrogen terhadap ketebalan epitel gingiva belum diketahui.

Tujuan dilakukan penelitian ini untuk membuktikan ada peningkatan ketebalan epitel gingiva tikus putih *Wistar* setelah pemberian *Estradiol valerat*. Penelitian ini dilakukan dengan cara eksperimental laboratoris terhadap 28 sampel dengan kriteria: tikus putih *Wistar*, jenis kelamin betina, berat badan  $\pm 200$  gram, usia  $\pm 3$  bulan, sehat dan tidak hamil.

Pelaksanaan penelitian pada bulan Oktober-Nopember 2003, bertempat di Laboratorium Farmakologi dan Histologi bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental laboratoris pada 28 ekor tikus putih *Wistar* dengan pemberian dan tanpa pemberian *Estradiol valerat* selama 35 hari. Setelah itu, tikus dikorbankan dan diambil gingivanya kemudian dibuat sediaan epitel gingiva untuk dihitung ketebalan epitel gingivanya.

Data hasil penelitian menunjukkan terdapat peningkatan yang bermakna antara ketebalan epitel gingiva tikus putih *Wistar* kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Hal ini terjadi karena induksi estrogen menyebabkan epitel gingiva mengalami mitosis secara berlebihan.



## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Kontrasepsi hormonal terdiri dari tiga jenis, yaitu kontrasepsi *oral*, suntikan dan implantasi (Ganiswara, 1999:451). Dewasa ini paling banyak digunakan alat kontrasepsi *oral* (Nattadiputra, 1992:239). Kontrasepsi *oral* mengandung estrogen atau progestin atau gabungan estrogen dan progestin (Nattadiputra, 1992:239). Selain sebagai kontrasepsi *oral*, estrogen juga digunakan untuk pengobatan pada wanita menopause (Ganiswara, 1999:443 ; Foye, 1996:1062 ; Greenspan, 2000:591). Usia wanita diperkirakan  $\pm 80$  tahun, 40% dari usia tersebut adalah masa menopause bagi wanita (Carranza, 2002: 523). Beberapa penulis (Carranza, 2002:515 ; Kusumaninggar, 2002:147) menyatakan bahwa estrogen memiliki dampak terhadap kesehatan rongga mulut, antara lain meningkatkan prevalensi penyakit gingivitis, memudahkan terjadinya keradangan kronis, hiperplasi gingiva, memiliki efek di tulang alveolar serta jaringan periodontal yang lain. Namun demikian efek estrogen terhadap ketebalan epitel gingiva belum diketahui.

Akseptor KB di Surabaya yang menggunakan kontrasepsi hormonal mencapai 83,4% (Kusumaninggar, 2002:147). Diperkirakan sekarang ini lebih dari 60 juta wanita di dunia menggunakan kontrasepsi *oral* dan lebih dari 10 juta menggunakan sediaan suntikan dan implantasi. Secara teoritis efektivitas kontrasepsi hormonal mencapai hampir 100% (99,98%-100%), meskipun belum dapat dikatakan 100% aman, penerimaan akseptor cukup tinggi (Ganiswara, 1999:451). Mengingat besarnya penggunaan estrogen maka pengaruh estrogen terhadap kesehatan jaringan rongga mulut penting untuk diketahui.

Schultz-Haudt (1961-1962) dalam Nawawi (1979:3) menyatakan karena adanya induksi estrogen maka epitel gingiva mengalami mitosis secara berlebihan. Kenaikan sementara konsentrasi estrogen ini, yang bersifat aktif di dalam darah akan menyebabkan kenaikan resistensi epitel rongga mulut dan gingiva terhadap infeksi. Sebaliknya penurunan konsentrasi estrogen di dalam

darah akan berpengaruh terhadap kenaikan *desquamative epithelial*. Stimulasi estrogen dapat menyebabkan kenaikan H<sub>2</sub>O dan mineral di dalam pembuluh darah, kulit dan otot-otot organ tubuh, juga didapatkan adanya pengaruh terhadap mukopolisakarida dan asam hyalurat jaringan. Ziskin (1933, 1936, 1946, 1947) di dalam observasinya untuk mencari hubungan antara kondisi jaringan periodonsium dengan seks hormon, melalui pemeriksaan mikroskopis dengan biopsi baik pada manusia ataupun kera yang telah disuntik dengan seks hormon, mendapatkan kesimpulan bahwa perubahan jaringan gingiva dipengaruhi oleh seks hormon (Nawawi, 1979:3).

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas, penulis ingin membuktikan ada peningkatan ketebalan epitel gingiva tikus putih *Wistar* setelah pemberian *Estradiol valerat*. Pada penelitian ini menggunakan tikus sebagai hewan percobaan karena tikus termasuk golongan *omnivora*, yang memiliki siklus hidup yang relatif panjang, pemeliharaannya cukup mudah, dan dapat dipakai untuk mewakili mamalia termasuk manusia (Baker, 1980).

### 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang permasalahan di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Apakah terdapat peningkatan ketebalan epitel gingiva tikus putih *Wistar* setelah pemberian *Estradiol valerat* ?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Membuktikan ada peningkatan ketebalan epitel gingiva tikus putih *Wistar* setelah pemberian *Estradiol valerat*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi mengenai efek *Estradiol valerat* terhadap gingiva sebagai bahan pertimbangan dalam pemberian *Estradiol valerat*.

2. Memberikan informasi ilmiah mengenai pemberian *Estradiol valerat* peroral terhadap ketebalan epitel pada sediaan jaringan gingiva tikus putih *Wistar* sehingga dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.





## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kontrasepsi Hormonal

#### 2.1.1 Pengertian

Kontrasepsi adalah pencegahan konsepsi atau pencegahan kehamilan. Kontrasepsi ada dua metode, yaitu alamiah dan buatan. Metode alamiah terdiri dari abstinensia, senggama terputus atau pantang berkala. Metode kontrasepsi buatan terdiri atas jenis non hormonal (tidak berisi zat hormon, misalnya kondom, spermisida, Alat Kontrasepsi Dalam Rahim/AKDR) dan hormonal (mengandung zat hormon, misalnya pil KB, suntikan KB, susuk KB dan pil kontrasepsi khusus) (BKKBN, 1999:45). Kontrasepsi hormonal umumnya digunakan *peroral*, suntikan atau implantasi subkutan (Ganiswara, 1999:451).

#### 2.1.2 Macam Kontrasepsi Hormonal

Terdapat beberapa jenis kontrasepsi hormonal, yaitu pil (*oral pills*), suntik (*injection*) dan susuk (*implant*). Hormon reproduksi yang terkandung adalah estrogen dan progesteron (Kusumaningar, 2002:147). Alat kontrasepsi hormonal yang umum digunakan menurut Ganiswara (1999:451-452) terdiri atas:

1. Kontrasepsi *oral*

Dikenal 4 tipe kontrasepsi *oral* yakni tipe kombinasi, tipe sekuensial, pil mini dan pil pascasenggama (*morning after pill*). Tipe kombinasi dan pil mini banyak digunakan sampai saat ini. Tipe kombinasi ialah yang mula-mula dikenal dan efektifitasnya juga paling tinggi, karena itulah tipe ini yang sampai sekarang paling banyak digunakan. Tipe kombinasi terdiri dari 21-22 pil dan setiap pilnya berisi derivat estrogen dan progestin dosis kecil untuk penggunaan satu siklus. Pil pertama mulai diminum hari ke-1 perdarahan haid, selanjutnya setiap hari 1 pil selama 21-22 hari.

## 2. Kontrasepsi suntikan

Medroksiprogesteron asetat 150 mg dalam bentuk depo dan noretindron enantat 200 mg yang banyak digunakan. Kedua jenis suntikan ini diberikan pada hari kelima perdarahan haid, secara IM dan harus cukup dalam di daerah gluteus.

## 3. Kontrasepsi implantasi

WHO menyatakan bahwa metode ini dapat digunakan untuk program KB. Tahun 1986 cara ini digunakan di Indonesia. Implan terdiri dari 6 tube silastik yang berisi 36 mg Levonorgestrel (norplant) yang ditanam subkutan di lengan kiri atas dan digunakan untuk 5 tahun. Setelah habis masa kerjanya jenis implan ini harus dikeluarkan dari tubuh.

Kira-kira 55 juta wanita menggunakan pil kontrasepsi *oral*, bentuk kontrasepsi terbesar di dunia sekarang. Kontrasepsi *oral* steroid ternyata lebih unggul daripada metode lain untuk mencegah kehamilan (Foye, 1996:1062).

### 2.1.3 Mekanisme Kerja Obat Kontrasepsi

Memahami mekanisme kerja obat kontrasepsi diperlukan pengetahuan fisiologis siklus menstruasi. Siklus menstruasi dikontrol oleh sistem yang terintegrasi dan melibatkan dua gonotropin yaitu *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), yang berasal dari adenohipofisis, dua hormon hipotalamus, *FSH Release Factor* (FRF) dan gonadorelin (GnRH), ovarium dan saluran reproduksi. FRF dan GnRH dapat merangsang pengeluaran LH dan FSH dari adenohipofisis, sedang LH dan FSH merangsang ovarium untuk memproduksi hormon estrogen dan progestin. Pada hari pertama menstruasi, kadar estrogen dan progestin dalam plasma rendah. FH dan FSH merangsang beberapa folikel ovarium hingga berkembang lebih cepat dibanding yang lain. Sesudah beberapa hari hanya satu folikel yang dapat berkembang terus. Sel granulosa folikel memproduksi estrogen yang menyebabkan penebalan endometrium uterus. Setelah 14 hari, kadar LH, FSH dan estrogen dalam plasma mencapai maksimum. Peningkatan kadar LH menyebabkan pemecahan folikel, melepaskan ovum yang masak. Di bawah rangsangan LH, folikel berubah menjadi

korpus luteum dan mulai mengeluarkan estrogen dan progesteron. Peningkatan kadar estrogen dan progesteron tersebut dapat menghambat kerja hipotalamus dan adenohipofisis melalui mekanisme proses penghambatan kembali (*feed back mechanism*) dan merangsang pembentukan endometrium uterus. Pada hari ke-25, bila tidak terjadi fertilisasi, korpus luteum mengalami degenerasi, produksi hormon menurun sehingga tidak dapat memelihara vaskularisasi endometrium dan terjadi menstruasi. Cara kerja hormon estrogen dan progestin sebagai kontrasepsi adalah mencegah proses ovulasi dengan cara menekan produksi LH dan FSH melalui mekanisme proses penghambatan kembali. Hal ini dapat terjadi karena adanya kadar hormon estrogen dan progestin yang tinggi di tubuh (Siswandono dan Soekardjo, 2000:453-455).

Preparat kombinasi yang mengandung estrogen dan progestin juga menimbulkan perubahan jumlah dan konsistensi mukus kelenjar serviks sehingga menghambat masuknya sperma dengan demikian mengurangi kemungkinan terjadinya konsepsi (Nattadiputra, 1992:240). Hormon kelamin estrogen yang digunakan secara terus-menerus juga dapat mengganggu kontraksi tuba fallopi, sehingga perjalanan telur dapat terhambat, selain itu terjadi pula gangguan keseimbangan hormonal sehingga nidasi telur yang telah dibuahi terhambat (Ganiswara, 1999:452).

#### **2.1.4 Efek Samping**

Efek samping kontrasepsi hormonal bervariasi dari yang ringan sampai yang berat. Reaksi ringan meliputi mual, mastalgia, perdarahan antar haid, sakit kepala ringan, dan oedem (Ganiswara, 1999:454). Efek samping yang cukup berat meliputi penambahan berat badan, peningkatan pigmentasi kulit, infeksi vagina dan lain sebagainya. Gangguan vaskular (penyakit tromboembolisme vena, infark miokardium, gangguan peredaran darah otak), gangguan saluran cerna dan depresi merupakan efek samping terberat dari penggunaan kontrasepsi hormonal (Greenspan, 2000:604-606).

### 2.1.5 Manifestasi *Oral* Kontrasepsi Hormonal

Manifestasi *oral* kontrasepsi hormonal mirip dengan perubahan yang terjadi pada kehamilan, gejala klinik yang paling sering dijumpai adalah pengaruhnya pada vaskularisasi gingiva. Marginal dan interdental gingiva tampak oedem. Tampak *pits* pada penekanan, halus, lunak, berwarna merah terang, mudah berdarah dan sakit. Beberapa studi menunjukkan adanya perubahan pada *gingival tissue* (Genco, 1990:222-224).

Pada penggunaan 4 mg Megestoacetat dan 50 mcg Ethynil estradiol maka kelainan jaringan gingiva yang timbul akan terlihat setelah 1 bulan pemakaian kontrasepsi *oral* tersebut, dengan ditandai adanya penebalan jaringan gingiva (Nawawi, 1979:2). Kauffman melaporkan terjadinya *gingival hiperplasi* pada penggunaan campuran preparat 1 mg Ethiodiol diacetat dengan 100 mcg Mestranol, dimana pembesaran jaringan gingiva tersebut akan berkurang setelah 2 minggu penghentian kontrasepsi *oral*. Hal tersebut didukung pula oleh penemuan Kristen (1976) dengan menggunakan preparat yang sama (Nawawi, 1979:2).

## 2.2 Menopause

### 2.2.1 Pengertian

Menopause adalah perubahan tubuh yang awalnya ditandai dengan adanya gangguan keteraturan siklus menstruasi setiap bulan, kemudian diakhiri dengan menghilangnya siklus haid, berhenti bersamaan dengan lenyapnya semua folikel dan produksi estrogen ovarium (Guyton, 1995:749). Normalnya menopause terjadi antara usia 42 hingga 60 tahun, sebagai menopause alamiah. Dapat timbul lebih awal sebagai akibat pembedahan, radiasi atau kelainan ovarium dan disebut menopause buatan (Greenspan, 2000:595).

### 2.2.2 Penyebab dan Mekanisme Terjadinya Menopause

Menopause terjadi berkaitan dengan penurunan kadar estrogen (Carranza, 2002:523 ; Ganiswara, 1999:443). Proses penuaan yang terjadi pada ovarium merupakan penyebab terjadinya menopause. Dalam kehidupan seksual wanita, banyak folikel primordial tumbuh menjadi folikel vesikular setiap siklus seksual,

dan akhirnya hampir semua ovarium mengalami degenerasi. Beberapa folikel primordial tetap tertinggal untuk dirangsang oleh FSH dan LH, dan pembentukan estrogen oleh ovarium berkurang bila jumlah folikel primordial mendekati nol. Bila pembentukan estrogen turun sampai tingkat kritis, estrogen tidak dapat lagi menghambat pembentukan FSH dan LH yang cukup untuk menyebabkan siklus ovulasi. Akibatnya, FSH dan LH setelah itu dihasilkan dalam jumlah besar dan tetap. Estrogen yang merupakan hormon kunci wanita dihasilkan dalam jumlah subkritis dalam waktu pendek setelah menopause, tetapi setelah beberapa tahun, sisa folikel primordial menjadi kritis, pembentukan estrogen oleh ovarium turun hampir nol (Guyton, 1995:749).

### 2.2.3 Manifestasi Menopause

Manifestasi *oral* menopause meliputi menurunnya aliran saliva, penipisan mukosa mulut, rasa terbakar pada mulut, resesi gingiva, resorpsi tulang alveolar. Defisiensi estrogen dapat memicu berkurangnya kolagen pada jaringan ikat, sehingga terjadi penurunan ketebalan kulit. Mohammed menyatakan adanya penurunan densitas tulang pada wanita yang mengalami menopause (Carranza, 2002: 523).

## 2.3 Hormon Estrogen

### 2.3.1 Definisi

Hormon adalah senyawa yang secara normal dikeluarkan oleh kelenjar endokrin atau jaringan tubuh dan dilepas dalam peredaran darah menuju jaringan sasaran, berinteraksi secara selektif dengan reseptor khas dan menimbulkan efek biologis (Siswandono dan Soekardjo, 2000:440). Hormon adalah zat aktif yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin, yang masuk ke dalam peredaran darah untuk mempengaruhi jaringan (organ target) secara spesifik yang terletak jauh dari tempat hormon tersebut dihasilkan (Ganiswara, 1999:410).

Berdasarkan struktur kimianya, hormon digolongkan menjadi hormon steroid, peptida, turunan asam amino aromatik dan asam lemak. Hormon steroid dibagi menjadi dua golongan yaitu hormon adrenokortikoid dan *sex* hormon.

Selanjutnya hormon adrenokortikoid dibagi menjadi glukokortikoid dan mineralkortikoid. Sex hormon dibagi dalam 4 kelompok yaitu hormon androgen, hormon estrogen, hormon progesterin dan obat kontrasepsi (Siswandono dan Soekardjo, 2000:435). Hormon estrogen dan progesterin termasuk hormon steroid kelamin, karena keduanya mempunyai struktur kimia berintikan steroid dan secara fisiologik sebagian terbesar diproduksi oleh kelenjar endokrin sistem reproduksi (Ganiswara, 1999:439).

Estrogen adalah hormon kelamin wanita, pada wanita diproduksi oleh ovarium, plasenta dan korteks adrenal sedang pada laki-laki diproduksi oleh testis dan korteks adrenal. Berdasarkan sumbernya estrogen dibagi menjadi beberapa kelompok sebagai berikut :

- a. Estrogen steroid,  
adalah senyawa yang dapat menimbulkan efek estrogenik dan mengandung inti steroid.  
Contoh : estron, estriol, estradiol, etinilestradiol, mestranol, dan kuinestrol.
- b. Estrogen non steroid,  
Adalah senyawa yang dapat menimbulkan efek estrogenik dan strukturnya tidak mengandung inti steroid.  
Contoh : dietilstilbestrol, heksestrol, benzenestrol, dienestrol dan klorotrianisen (Siswandono dan Soekardjo, 2000:439).

### 2.3.2 Kimia, Biosintesis dan Metabolisme Estrogen

Hormon kelamin umumnya merupakan turunan steroid, molekulnya bersifat planar dan tidak lentur. Kerangka dasarnya adalah siklopentanaperhidrofenantren yang bersifat kaku/rigid (Siswandono dan Soekardjo, 2000:435).

Secara umum karakteristik yang penting dari estrogen adalah suatu steroid 18-karbon dengan cincin fenolat A (dalam suatu cincin aromatik dengan sebuah gugus hidroksil melekat ke karbon 3). Konfigurasi ini menyebabkan steroid-steroid ini berikatan secara selektif dan erat dengan reseptor estrogen. Senyawa ini

juga memiliki sebuah gugus  $\beta$ -hidroksil atau karbon di posisi D, yang juga berperan meningkatkan daya ikatnya (Marks, 2000:717).

Estrogen dibiosintesis dari asetat melalui kolesterol, sintesis berlangsung di indung telur, plasenta dan korteks anak ginjal wanita. Selama masa hamil, plasenta merupakan sumber utama untuk biosintesis estrogen (Foye, 1996:968 ; Ganiswara, 1999:439). Melalui beberapa reaksi enzimatik dan biosintesis steroid terbentuklah hormon kelamin steroid (Ganiswara, 1999:439).

Hanya tiga estrogen yang ada dalam jumlah bermakna di dalam plasma wanita, yaitu  $\beta$ -estradiol, estron dan estriol (Guyton, 1997:1289). Estradiol dikeluarkan oleh ovarium dan segera mengalami dehidrogenasi menjadi estron kemudian dimetabolisme menjadi estriol, terutama terjadi di hepar. Ketiga jenis estrogen tersebut disekresikan melalui urine dalam bentuk konjugasi dengan asam sulfat dan glukoronat (Siswandono dan Soekardjo, 2000:439 dan Ganiswara, 1999:440). Estrogen utama yang disekresi oleh ovarium adalah  $\beta$ -estradiol. Estron juga disekresi dalam jumlah kecil, tetapi sebagian besar estron dibentuk di jaringan perifer dari androgen yang disekresi oleh korteks ginjal dan sel teka ovarium. Estriol adalah estrogen yang lemah, merupakan produk oksidasi yang berasal baik dari estradiol maupun estron. Potensi estrogenik dari  $\beta$ -estradiol adalah 12 lebih besar daripada estron dan 30 kali lebih besar daripada estriol. Mengingat potensi relatif ini, seseorang dapat melihat efek total estrogenik dari  $\beta$ -estradiol biasanya beberapa kali lipat dari kedua hormon yang lain. Berdasarkan hal di atas,  $\beta$ -estradiol dianggap sebagai estrogen utama, walaupun efek estrogenik dari estron juga tidak dapat diabaikan (Guyton, 1997:1289).

Estrogen ditranspor dalam darah, terutama berikatan dengan albumin plasma dan globulin khusus pengikat estrogen. Ikatan-ikatan hormon ini dan protein plasma umumnya kurang erat sehingga dengan cepat hormon ini dikeluarkan ke jaringan setelah waktu 30 menit atau lebih (Guyton, 1997:1290).

### 2.3.3 Mekanisme Kerja Hormon Estrogen

Reseptor estrogen berupa protein telah ditemukan di jaringan target yaitu saluran reproduksi wanita, kelenjar payudara, hipofisis dan hipotalamus. Estrogen

terikat dengan afinitas tinggi pada reseptor protein di sitoplasma. Setelah mengalami modifikasi, kompleks reseptor-estrogen ini kemudian ditranslokasikan ke inti sel dan berikatan dengan kromatin. Ikatan ini memacu sintesis mRNA dan beberapa protein spesifik lain. Beberapa jam kemudian terjadi sintesis RNA dan protein lebih banyak, dan pada tahap lanjut terjadi stimulasi sintesis DNA (Ganiswara, 1999:442).

#### 2.3.4 Indikasi

Penggunaan estrogen antara lain untuk:

##### a. Kontrasepsi

Estrogen sintetik paling banyak digunakan untuk kontrasepsi *oral* (Ganiswara, 1999:443).

##### b. Menopause

Indikasi utama estrogen sebagai terapi hormonal pada menopause adalah *hotflushes* (rasa panas pada tubuh bagian atas), vaginitis atrofik dan terjadinya resiko osteoporosis (Katzung, 1989:555).

c. Kegunaan lain dari estrogen adalah terapi pada hipogonadisme primer (estrogen digunakan untuk merangsang perkembangan sifat seks sekunder dan haid serta pertumbuhan yang optimum), amenore dan gagal ovarium (Katzung, 1989:524 ; Gisvold dan Wilson, 1982:683).

#### 2.3.5 Efek Samping

Efek samping estrogen yang sering timbul ialah mual dan muntah, yang merupakan keluhan pada kehamilan muda, kadang-kadang disertai dengan pusing. Efek samping yang lain adalah rasa penuh dan nyeri pada payudara sedangkan oedem yang disebabkan oleh retensi air dan Natrium lebih sering terjadi pada penggunaan dosis besar (Ganiswara, 1999:444).

#### 2.3.6 Pengaruh Estrogen terhadap Gingiva

Estrogen sebagai hormon ovarium dapat meningkatkan inflamasi gingiva dan peningkatan respon terhadap iritasi lokal (Carranza, 2002:515). Estrogen

menstimulasi produksi prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi yang poten. Inflamasi gingiva meningkat ketika tingkat mediator tinggi dan konsentrasi estrogen yang tinggi pada jaringan gingiva, saliva, serum dan cairan crevicular dapat meningkatkan respon (Carranza, 2002:518). Kenaikan derajat inflamasi gingiva diduga karena adanya respon yang berlebihan dari jaringan tersebut yang disebabkan oleh pengaruh rangsangan dari luar yang memudahkan terjadinya *bacterial plaque* (Nawawi, 1979:7). Estrogen memiliki efek pada jaringan diantaranya dilatasi pembuluh darah, meningkatkan permeabilitas vaskular, meningkatkan aktivitas mitosis dan menyebabkan retensi cairan (Glickman dan swallow, 1974:52). Efek lainnya menyebabkan proliferasi, diferensiasi dan keratinisasi dari sel epitel gingiva, reseptor hormon estrogen telah diidentifikasi terdapat pada lapisan basal dan spinosum dari jaringan epitel gingiva (Carranza, 2002:523).

### 2.3.7 Progynova

Progynova mengandung 2 mg estradiol-27-n valerat merupakan ester valerat dari estradiol-estrogen asli. Progynova merupakan derivat dari estrogen steroid yang digunakan *peroral*. Estrogen ini sangat baik toleransinya (Lukmanto, 1986:1309). Tablet estradiol mengandung partikel halus, bahan partikelnya lebih kecil, permukaannya menjadi luas sehingga absorpsinya lebih baik (Ganiswara, 1999:455).

Kecepatan ekskresi melalui urin setelah estrogen *peroral* dan intravena diberikan, hampir sama. Hal ini menunjukkan bahwa absorpsi secara *peroral* cepat dan lengkap. Ekskresi estrogen ini melalui urin ditemukan dalam bentuk konjugasi dengan asam sulfat atau glukoronat. Masa kerja lebih panjang dan dapat diberikan satu kali sehari karena metabolisme estrogen sintetik ini di hepar dan di jaringan lain jauh lebih lambat daripada estrogen alami (Ganiswara, 1999:451)

## 2.4 Epitel

### 2.4.1 Pengertian dan Fungsi

Kata epitel berasal dari kata *epi* dan *thele*. *Epi* artinya pada dan *thele* artinya: tonjolan kecil (Junqueira, 1998:62). Epitel merupakan lapisan sel yang membatasi permukaan badan, kulit dan membran mukosa. Sel-sel itu mungkin tersusun selapis atau dalam beberapa lapisan; mereka terletak di atas suatu membran basal yang terdiri atas substansi amorf non-selular, terutama mukopolisakarida (Bajpai,1989:15).

Epitel merupakan salah satu dari empat jaringan dasar tubuh: yang lainnya adalah jaringan ikat, jaringan otot dan jaringan saraf (Craigmyle, 1994:10). Jaringan epitel tersusun oleh sel-sel bersisi dan bersudut banyak (poligonal) yang berhimpit padat, dengan sedikit atau tanpa substansi interselular diantaranya. (Leeson, 1991:78). Epitel dapat berkembang dari ketiga lapis benih embrional. Kebanyakan epitel yang melapisi kulit, mulut, hidung, dan anus berasal dari ektoderm. Pelapis sistem pernafasan, saluran cerna, dan kelenjar dari saluran cerna (misalnya pankreas dan hati) berasal dari endoderm. Epitel lain (misalnya, endotel pelapis pembuluh darah) berasal dari mesoderm (Junqueira,1998:62).

Menurut Junqueira, et al (1998:62), epitel mempunyai fungsi utama menutupi dan melapisi permukaan (misalnya, kulit); absorpsi (misalnya, usus); sekresi (misalnya, sel epitel kelenjar); sensasi (misalnya, sel mioepitel). Namun korelasi fungsional epitel menurut Bajpai (1989:20-21) adalah sebagai berikut:

#### a. Difusi selektif

Epitel memungkinkan terjadinya difusi. Proses difusi dapat dihambat atau diperlancar sesuai kebutuhan. Jadi epitel bertindak sebagai sawar selektif terhadap materi yang berdifusi melalui sel-sel epitel.

#### b. Proteksi

Epitel memberi perlindungan terhadap trauma mekanis, misalnya epidermis, mukosa mulut, esofagus bagian atas, vagina dan liang anus. Pada epidermis, epitel mempunyai lapisan tanduk untuk lebih tahan terhadap trauma, juga memberi perlindungan terhadap penguapan bahan perangsang, dan infeksi (terutama epitel berlapis).

c. Transpor

Mucus (lendir) dan bahan organik lain digusur dari permukaan epitel, misalnya pada saluran nafas dan saluran kelamin (epitel bersilia).

d. Sekresi

Pada epitel kelenjar.

e. Ekskresi

Urin, keringat, dan karbon dioksida berdifusi menembus epitel. Mereka menyingkirkan darah terhadap produk sisa metabolisme.

f. Absorpsi

Seperti pada epitel usus.

g. Resepsi sensoris

Sejumlah sel epitel dikhususkan untuk transmisi impuls, misalnya kuncup kecap, epitel olfaktorik, epitel hidung atau nasal dan organ Corti di telinga dalam.

h. Pelumas

Lendir yang disekresi oleh sel-sel epitel berfungsi sebagai pelumas.

i. Epitel transisional mempunyai dua fungsi penting. Ia sanggup meregang dan menyediakan permukaan kedap air yang tidak dapat dilalui atau ditembus urin.

#### 2.4.2 Bentuk dan Ciri Khas Epitel

Mengenai bentuk, pada dasarnya sel epitel adalah pipih, kuboid atau silindris dengan bentuk peralihan (Leeson, 1991:78). Bentuk inti sering agak sesuai dengan bentuk selnya; jadi sel kuboid mempunyai inti bulat sedangkan sel pipih mempunyai inti pipih. Sumbu panjang inti selalu paralel dengan sumbu utama sel (Junqueira, 1998:62). Secara khas epitel ini terdiri atas sel-sel yang letaknya berdekatan dengan sedikit zat interselular diantaranya (Craigmyle, 1994:10).

Tidak terdapat pembuluh darah atau pembuluh limfe di dalam epitel. Nutrisi didapat secara difusi melalui cairan jaringan dari pembuluh-pembuluh yang ada di dalam jaringan ikat di bawahnya (Tambajong, 1995:8).

### 2.4.3 Klasifikasi Epitel

Berdasarkan struktur fungsinya epitel digolongkan menjadi dua kelompok utama, yaitu: epitel penutup dan epitel kelenjar. Epitel penutup adalah jaringan yang sel-selnya tersusun dalam yang menutupi permukaan luar atau melapisi rongga di dalam badan. Sedangkan epitel kelenjar meliputi sel-sel dengan fungsi khusus menghasilkan cairan sekresi yang komposisinya berbeda dari darah atau cairan intersel (Junqueira, 1998:71-72).

Penggolongan epitel bisa berdasarkan susunan lapisan sel, bentuk sel, maupun gabungan dari susunan lapisan sel dan bentuk sel.

a. Berdasarkan susunan lapisan sel, terbagi atas:

- a) selapis, yaitu setebal satu lapisan sel,
- b) berlapis, lebih dari satu lapisan sel,
- c) bertingkat, setebal satu lapisan sel tetapi tinggi sel-sel berbeda sehingga memberi gambaran berlapis yang keliru, karena inti-inti terlihat terletak pada lebih dari satu baris (Bajpai, 1989:15).

b. Berdasarkan bentuk sel, terbagi atas:

- a) pipih, tinggi sel tidak seberapa dibanding dengan lebarnya.
- b) Kuboid, tinggi dan lebar sel sama.
- c) silindris, tinggi sel jauh melebihi lebar sel (Bajpai, 1989:16).

c. Berdasarkan gabungan kedua dasar pembagian di atas, terbagi atas:

a) epitel selapis.

1. Epitel selapis pipih.

Sel-sel pipih atau mirip sisik. Inti di tengah dan menonjolkan dinding bebas selnya. contohnya adalah: epitel pembatas pleura, perikard dan peritoneum, pembatas bagian dalam jantung, pembuluh darah dan pembuluh limfe (endotel), beberapa bagian nefron dan labirin telinga dalam (Bajpai, 1989:16).

2. Epitel selapis kuboid.

Sel-sel tersusun mirip kotak-kotak kubus di atas membran sel. Inti di tengah; contoh kelenjar tiroid dan tubulus proksimal ginjal (Bajpai, 1989:17).

### 3. Epitel selapis silindris.

Epitel selapis silindris merupakan jaringan sekresi utama dalam tubuh. ia terdiri atas sel prisma tinggi di atas membran basal. Intinya di basal, yaitu dekat membran basal. Contohnya adalah sebagian besar usus dan sistem genital (Bajpai, 1989:17).

#### b) Epitel bersilia.

Permukaan bebas sel ditutupi tonjolan-tonjolan membran sel yang disebut silia. Sel-sel biasanya silindris, misalnya sel mukosa dibagian bawah pharing, dan dari saluran nafas, rongga timpani, tuba auditiva, tuba uterina, epididimis, ventrikel otak, dan kanal sentral medula spinal (Bajpai, 1989:17).

#### c) Epitel berlapis.

Semua epitel berlapis lebih kuat menahan trauma jika dibandingkan dengan jenis selapis, dan karenanya terdapat pada tempat-tempat yang banyak terkena gesekan atau goresan, tetapi karena tebalnya, membran ini tidak diperuntukan bagi absorpsi yang baik (Tambajong, 1995:10).

##### 1. Epitel berlapis pipih

Epitel ini terdiri dari beberapa lapisan sel. Lapisan terdalam terdiri dari sel-sel silindris, lapisan tengah mengandung sel polihedral, dan lapisan superfisial terdiri atas sel-sel pipih. Jaringan ini khusus untuk menahan gesekan. Terdapat dua jenis, yaitu: dengan lapisan tanduk dan tanpa lapisan tanduk (Bajpai, 1989:17).

##### 2. Epitel berlapis kuboid dan silindris.

Epitel ini terdiri atas sel-sel fusiform seperti dalam uretra membranosa. Epitel berlapis kuboid terdapat pada saluran kelenjar liur, dan pada saluran keluar pankreas (Bajpai, 1989:18).

#### d) Epitel bertingkat

Epitel ini terdiri atas lapis sel di atas membran basal tetapi tinggi sel berbeda-beda. Terdapat pada epitel pembatas rongga hidung, nasopharing, sebagian uretra pria, dan sebagian besar saluran kelamin (Bajpai, 1989:17).

e) Epitel transisional.

Gambaran yang diperlihatkan epitel ini tergantung pada keadaan regangan atau kontraksi dinding organ yang bersangkutan. Terdapat khas pada ureter, vesika urinaria dan bagian uretra (Bajpai, 1989:18).

## 2.5 Gingiva

Epitel permukaan mukosa membentuk barier utama terhadap berbagai keadaan fisik dan kimia. Mukosa mulut berbeda sedikit dari satu regio (daerah) kegiatan regio lain. Berdasarkan struktur perbedaan regional, pada diferensiasi dan kecepatan penggantian sel maka mukosa mulut dapat diklasifikasikan kegiatan dalam tiga tipe besar, yaitu: a) mukosa mastikasi (pengunyahan), b) mukosa penutup, dan c) mukosa khusus (Mjor dan Fejerskov, 1991:190).

Mukosa mastikasi atau pengunyahan meliputi mukosa gingiva dan palatum keras (Mjor dan Fejerskov, 1991:190). Seperti semua jaringan vital lainnya, jaringan sistem mastikasi berada pada aktivitas yang konstan. Sel-sel bermetabolisme, bereproduksi, mati dan diganti baru. Aktivitas ini dipengaruhi oleh usia, nutrisi, dan status hormonal (Manson dan Eley, 1993:1). Mukosa pengunyahan diperlukan untuk menahan tekanan fisik yang lebih besar, mempunyai jaringan ikat berserat kolagen padat dan epitel lebih masif dan stratum korneum kurang fleksibel (Mjor dan Fejerskov, 1991:190).

### 2.5.1 Batasan

Gingiva adalah bagian dari mukosa mulut yang menutupi prosesus alveolaris dan menutupi leher gigi (Carranza, 1990:14). Dengan demikian gingiva dapat dikatakan sebagai apparatus pendukung gigi, periodonsium, dan dengan membentuk hubungan dengan gigi, gingiva berfungsi melindungi jaringan di bawah perlekatan gigi terhadap pengaruh lingkungan luar rongga mulut (Manson dan Eley, 1993:7).

Bagian koronal gingiva berakhir pada tepi gingiva dan di sebelah apikal bersatu dengan mukosa alveolus yang dibatasi dengan garis mukogingiva. Di sebelah palatal, bersatu dengan mukosa palatum keras tanpa batas yang jelas.

Tetapi gingiva mengikuti suatu jalan yang tumpul sepanjang geligi dan beradaptasi erat kegiatan permukaan gigi (Mjor dan Fejerskov, 1991:222).

Alur gingiva bebas mungkin tidak jelas, membagi gingiva kegiatan dalam dua bagian, yaitu tepi gingiva dan perlekatan gingiva. Permukaan tepi gingiva umumnya halus berbeda dengan daerah perlekatan gingiva, yang dibatasi dengan *groove* gingiva bebas. Sedangkan permukaan perlekatan gingiva memiliki *stipling* yang mirip seperti kulit jeruk (Manson dan Eley, 1993:3).

### 2.5.2 Gambaran Mikroskopis Gingiva

Tepi gingiva terdiri dari inti jaringan ikat fibrosa yang tertutup epitelium skuamosa stratifikasi yang seperti epitel skuamosa lainnya, dapat mengalami pergantian berkesinambungan melalui reproduksi sel yang kontinu pada lapisan yang terdalam dan lepasnya lapisan superficial (Manson dan Eley, 1993:4).

#### a. Epitelium Gingiva

Gingiva merupakan lapisan karakteristik dari epitelium skuamosa, antara lain:

- a) sel basal atau sel formatif dari lapisan sel kolumnar atau kuboidal,
- b) sel-sel rickel atau lapisan spinosa (*stratum spinosum*) dari sel-sel polygonal,
- c) lapisan granular (*stratum granulosum*) dimana sel-selnya datar dan mengandung banyak partikel keratohialin,
- d) lapisan kornifikasi (*stratum korneum*) dimana sel-selnya datar dan tenggelam, serta terkeratinisasi atau parakeratinisasi (Manson dan Eley, 1993:4-5).

Menurut Carranza (1990:18), daerah epitelium gingiva dibagi menjadi tiga bagian, yaitu: epitel gingiva mulut, epitel sulkus mulut dan epitel perlekatan. Epitel gingiva mulut meliputi puncak dan permukaan luar tepi gingiva dan permukaan gingiva lekat (Carranza, 1990:19). Epitel gingiva mulut menghadap kedalam rongga mulut dan merentang dari tepi gingiva menuju perlekatan mukogingiva, kecuali di daerah palatal, epitel ini menyatu dengan epitel palatum keras (Mjor dan Fejerskov, 1991:222). Epitelium bagian luar atau permukaan *oral*

tepi gingiva umumnya keratinisasi atau parakeratinisasi (Manson dan Eley, 1993:5). Ketebalan epitel ini 0,2 masing-masing, dan pada sajian histologi, perbatasan dengan jaringan ikat di bawahnya dapat sangat tidak teratur (Mjor dan Fejerskov, 1991:222).

Epitelium sulkus umumnya lebih tipis dengan skuamosa *stratified* yang membentang dari batas koronal epitelium perlekatan sampai puncak tepi gingiva (Carranza, 1990:20). Epitelium sulkus membentuk dinding batas jaringan lunak sulkus dangkal yang mengelilingi gigi. Pada tepi gingiva, epitelium sulkus bergabung dengan epitel mulut gingiva, tetapi berbeda dari yang terakhir karena tidak berkeratin. Pada perluasan ke apikal bergabung dengan perlekatan epitel membentuk suatu lapisan epitel yang melekat ke gigi (Mjor dan Fejerskov, 1991:222-223).

Epitelium perlekatan gingiva terdiri atas epitel berlapis skuamosa yang non keratinisasi (Carranza, 1990:21). Epitelium perlekatan ke arah apikal berhubungan dengan epitel sulkus mulut dan diletakkan ke permukaan email oleh lamina basal interna dan hemidesmosom (Mjor dan Fejerskov, 1991:224). Pada awal-awal kehidupan ketebalan epitelium perlekatan sekitar 3-4 lapis, tetapi jumlah lapisan meningkat seiring berjalannya usia, menjadi 10 bahkan 20 lapisan, panjangnya sekitar 0,25-1,15 mm (Carranza, 1990:21). Epitel perlekatan terdiri dari dua strata, lapisan basal berupa sel-sel kubus dan lapisan sel-sel suprabasal yang gepeng dan sejajar permukaan gigi (Mjor dan Fejerskov, 1991:224).

#### b. Jaringan ikat gingiva

Jaringan ikat gingiva dikenal sebagai lamina propria (Carranza, 1990:26). Jaringan ikat gingiva terbentuk dari anyaman bundel serabut kolagen yang berjalan pada substansi dasar yang mengandung fibroblas, pembuluh darah, limfosit, sel plasma dan sel-sel lain dari sistem pertahanan tubuh, yang terdapat dalam jumlah lebih besar di dekat epitelium pertautan, dimana aktivitas imunitas dipertahankan (Manson dan Eley, 1993:5)

Jaringan ikat gingiva atau lamina propria terdiri dari dua lapisan yaitu : *papillary layer* dan *reticular layer* (Carranza, 1990:27). Serat-serat lamina propria gingiva tersusun rapat dan melekat erat pada periosteum tulang alveolar (Mjor dan

Fejerskov, 1991:126). Lamina propria gingiva tersusun teratur untuk menjaga tetap melekat erat di sekitar leher gigi dan untuk mempertahankan integritas perlekatan dentogingiva (Manson dan Eley, 1993:6). Selain itu Manson dan Eley (1993:6) juga mengelompokkan susunan serabut-serabut gingiva menjadi beberapa kelompok bundel serabut kolagen :

- a) serabut dentogingiva atau serabut gingiva bebas yang melekat pada sementum dan melebar keluar gingiva dan keatas tepi gingiva untuk bergabung dengan periosteum dari daerah perlekatan gingiva,
- b) serabut alveolar-gingiva atau serabut puncak tulang alveolar yang keluar dari puncak tulang alveolar dan berjalan ke koronal ke arah gingiva,
- c) serabut sirkuler yang mengelingi gigi,
- d) serabut transeptal yang berjalan dari satu gigi ke gigi lainnya di koronal ke septum alveolar.

Kelompok-kelompok serabut ini saling berhubungan, sehingga untuk mendefinisikan serabut-serabut tersebut diperlukan pewarnaan khusus.

#### c. Suplai darah dan saraf gingiva

Pembuluh arteri mencapai gingiva melalui tiga jalan yang berbeda : (1) arteri yang terletak lebih superficial dari periosteum, mencapai gingiva pada daerah yang berbeda di rongga mulut dari cabang alveolar arteri-arteri infracrbita, nasopalatina, bukal, mental dan lingual ; (2) pada daerah interdental, percabangan arteri intraseptal (arteri interdental) masuk ke daerah krista prosesus alveolaris dan (3) pembuluh darah pada ligamen periodontal bercabang keluar ke arah daerah gingiva (Mjor dan Fejerskov, 1991:128). Pembuluh-pembuluh ini saling bertautan pada gingiva untuk membentuk lingkaran kapiler pada papila jaringan gingiva diantara *retepeg epithelial* (Manson dan Eley, 1993:7). Gingiva diinervasi oleh saraf dari ligamen periodontal, labial, bukal dan palatal (Carranza, 1990:29).

## 2.6. Hipotesis Penelitian

Terdapat peningkatan ketebalan epitel gingiva tikus putih Wistar dengan pemberian Estradiol valerat.



## BAB III METODE PENELITIAN

### 3.1 Jenis, Tempat, dan Waktu Penelitian

#### 3.1.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian *experimental laboratories* dengan rancangan *the post only control group design*.

#### 3.1.2 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium bagian Biomedik Laboratorium Farmakologi dan Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

#### 3.1.3 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Oktober-Nopember 2003.

### 3.2 Variabel Penelitian

#### 3.2.1 Variabel Bebas

Dosis *Estradiol valerat* sebesar 2 mg.

#### 3.2.2 Variabel Terikat

Ketebalan epitel sediaan jaringan gingiva tikus putih *Wistar*.

#### 3.2.3 Variabel Terkendali

1. Prosedur penelitian.
2. Diet standar tikus.
3. Cara pemeliharaan tikus..
4. Cara pemberian *Estradiol valerat* .
5. Lama pemberian *Estradiol valerat*.

### 3.3 Besar dan Kriteria Sampel

#### 3.3.1 Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini berdasarkan rumus sebagai berikut:

$$n_i = \left( \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma_D^2}{\delta^2} \right)$$

$$n = n_i \left( \frac{\text{db galat} + 3}{\text{db galat} + 1} \right)$$

Keterangan:

- db galat : derajat kebebasan  $2(n_i - 1)$ .
- n : jumlah sampel minimal
- $n_i$  : jumlah sampel perkiraan
- $\sigma_D^2$  : diasumsikan  $\sigma_D^2 = 2\delta^2$
- $\alpha$  : tingkat signifikan (0,05)
- P. : prosentase taksiran hal yang akan diteliti (0,8)  
P. =  $1 - \beta$
- $\beta$  : 0,20

Berdasarkan tabel diperoleh:

- $Z\alpha$  : batas atas nilai konversi pada tabel distribusi normal untuk batas kemaknaan (1,65).
- $Z\beta$  : batas bawah nilai konversi pada tabel distribusi normal untuk batas kemaknaan (0,85).

Penghitungan besar sampel terdapat pada lampiran 1. Berdasarkan perhitungan rumus besar sampel di atas diperoleh besar sampel minimal = 13,5, maka besar sampel = 14 untuk tiap kelompok perlakuan yang diambil peneliti telah memenuhi kriteria (Steel dan Torrie, 1995:145).

### 3.3.2 Kriteria Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih dengan kriteria sebagai berikut :

- 1) tikus putih *Wistar*,
- 2) tikus jenis kelamin betina,
- 3) tikus dengan berat badan  $\pm 200$  gram,
- 4) tikus dengan usia  $\pm 3$  bulan,
- 5) tikus dengan keadaan sehat dan tidak hamil.

### 3.4 Alat dan Bahan Penelitian

Alat dan bahan penelitian diuraikan pada lampiran 2.

### 3.5 Definisi Operasional

1. *Estradiol valerat* :  
*Estradiol valerat* (Progynova) merupakan derivat dari estrogen steroid, digunakan pada pemakaian peroral.
2. Epitel :  
Epitel merupakan lapisan sel yang membatasi permukaan badan, kulit dan membran mukosa. Sel-sel itu mungkin tersusun selapis atau dalam beberapa lapisan; mereka terletak di atas suatu membran basal yang terdiri atas substansi amorf non-selular, terutama mukopolisakarida. Jaringan epitel tersusun oleh sel-sel bersisi dan bersudut banyak (poligonal) yang berhimpit padat, dengan sedikit atau tanpa substansi interselular diantaranya.
3. Gingiva :  
Adalah bagian dari mukosa mulut yang menutupi prosesus alveolaris dan menutupi leher gigi serta berperan sebagai apparatus pendukung gigi, periodonsium.
4. Ketebalan epitel :  
Jarak yang dihitung dari stratum korneum, stratum granulosum, stratum spinosum sampai stratum basale pada epitel gingiva tikus.

### 3.6 Prosedur Penelitian

#### 1. Persiapan subyek penelitian.

- a. Tikus diadaptasikan dengan lingkungan selama  $\pm 1$  minggu dan diberikan makan dan minum standart.
- b. Mempersiapkan *Estradiol valerat* sesuai dosis konversi.

#### 2. Pengelompokan subyek penelitian.

Subyek penelitian dibagi menjadi dua kelompok, dengan ketentuan sebagai berikut :

##### a) Kelompok I (Kelompok Kontrol)

Empat belas ekor tikus yang diberi makan dan minum standart. Setelah 5 minggu dilakukan pengamatan dan pengukuran ketebalan epitel sediaan jaringan gingivanya.

##### b) Kelompok II (Kelompok Perlakuan)

Empat belas tikus yang diberi makan dan minum standart serta *Estradiol valerat*. Setelah 5 minggu dilakukan pengamatan dan pengukuran ketebalan epitel sediaan jaringan gingivanya (Nawawi, 1979:2).

#### 3. Dosis konversi

$$\begin{aligned} \text{Konversi dosis manusia (70 kg) ke tikus (200 gr)} &= 0,018 \\ \text{Dosis Estradiol valerat ke manusia} &= 2 \text{ mg/hari} \\ \text{Dosis Estradiol valerat ke tikus} &= 0,018 \times 2 \text{ mg/hari} \\ &= 0,036 \text{ mg/hari/200 gr BB} \\ &\approx 0,040 \text{ mg/hari/200 gr BB} \end{aligned}$$

(Wattimena, 1993:15)

#### 4. Pemberian *Estradiol valerat*

*Estradiol valerat* diberikan sesuai dengan dosis konversi manusia ke tikus yaitu 0,040 mg/200 gr BB/hari, *peroral* dengan teknik sondase. Pemberian setiap hari satu kali dalam kurun waktu yang tetap (setiap pukul 09.00-12.00 WIB). Perlakuan ini hanya untuk kelompok II.

### 5. Preparasi jaringan

Hewan coba dikorbankan dengan inhalasi eter klorid, yang selanjutnya diikuti pengambilan /pemotongan jaringan gingiva.

### 6. Pembuatan sediaan

Tahap pembuatan sediaan diuraikan pada lampiran 3.

### 7. Pengecatan

Tahap pengecatan diuraikan pada lampiran 4.

### 8. Pengamatan

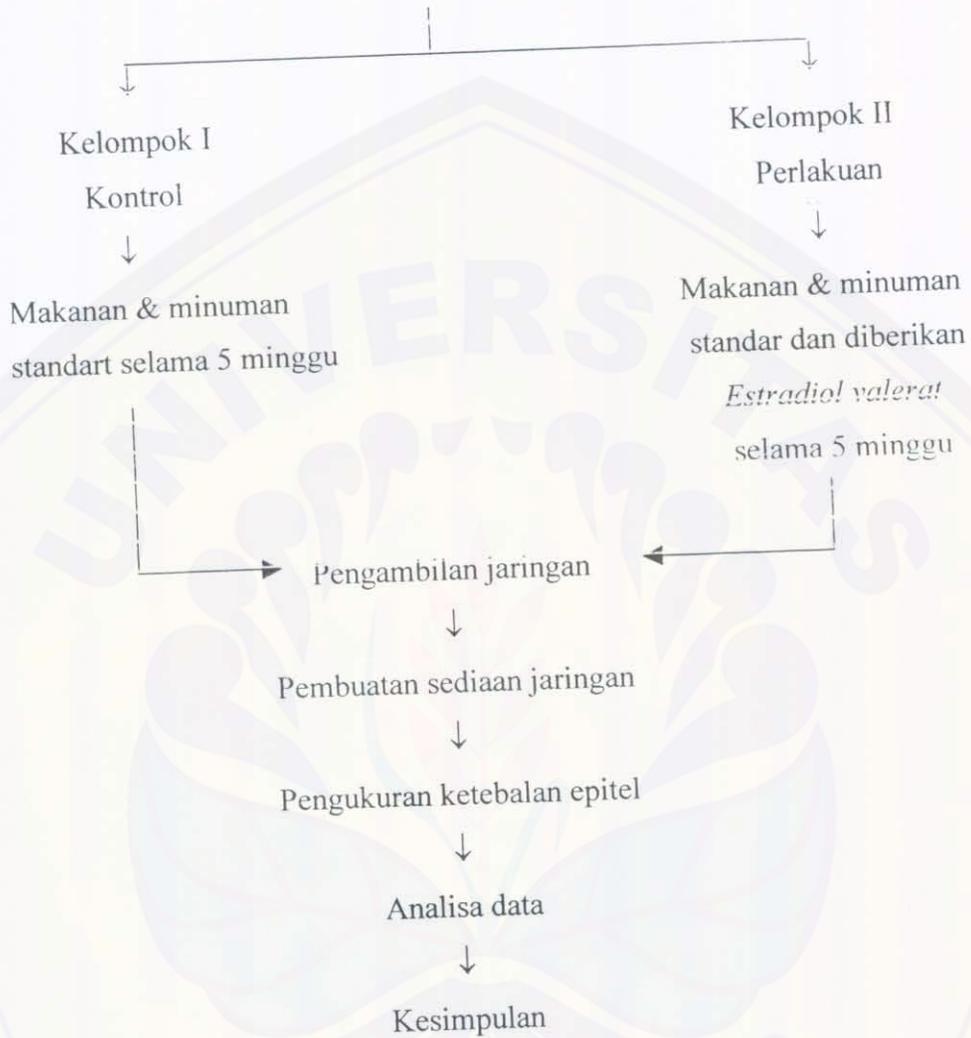
Pengamatan pada sediaan histologis dari kedua kelompok tikus tersebut menggunakan mikroskop binokuler dengan pembesaran 400X. Masing-masing sampel pada sediaan histologis dilakukan pengamatan dan pengukuran mulai dari stratum korneum, stratum granulosum, stratum spinosum sampai stratum basal menggunakan *micrometer grade* yang dipasang pada lensa okuler mikroskop binokuler sebagai panduan. Masing-masing sediaan diamati pada tiga lapang pandang dan perhatian difokuskan pada gambaran epitel yang tampak berwarna biru dengan pewarnaan *Haematoxylin eosin*. Penghitungan ketebalan epitel berdasarkan jumlah kotak dimulai dari lapisan korneum sampai lapisan basal. Angka yang diperoleh dikalikan 0,12 mm.

### 3.7 Analisa Data

Hasil penelitian kemudian ditabulasi dan dianalisa dengan menggunakan *independent t-test* untuk mengetahui peningkatan ketebalan epitel gingiva tikus putih *Wistar* antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

### 3.8 Alur Penelitian

Tikus putih *Wistar*, betina, usia  $\pm 3$  bulan, berat  $\pm 200$  gr.





## BAB IV HASIL DAN ANALISA DATA

### 4.1 Hasil Penelitian

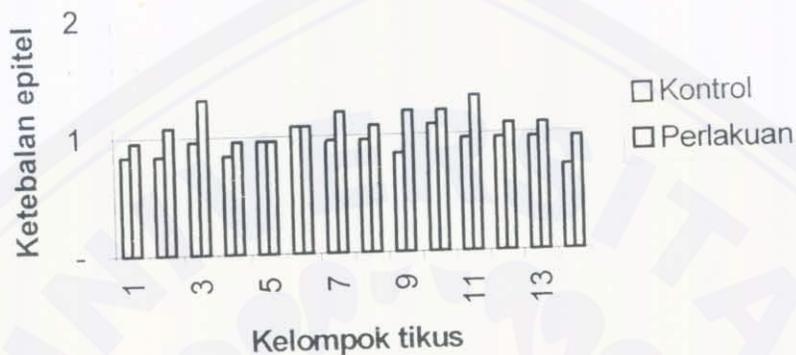
Penelitian tentang perbandingan ketebalan epitel gingiva tikus putih dengan pemberian dan tanpa pemberian *Estradiol valerat* telah dilaksanakan pada bulan Oktober-November 2003 di laboratorium farmakologi dan histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Berdasarkan penelitian tersebut diperoleh data seperti tertera pada tabel 1.

Tabel 1. Ketebalan epitel gingiva tikus putih *Wistar* dengan pemberian dan tanpa pemberian *Estradiol valerat* selama 35 hari.

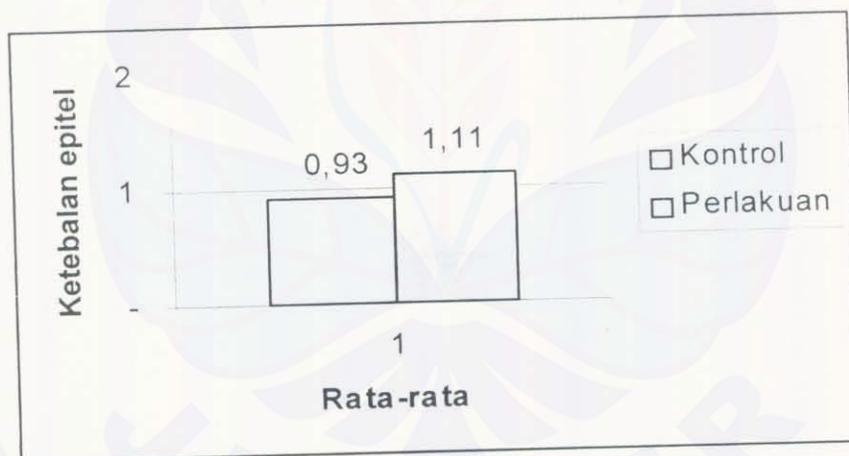
Kelompok tikus	Kontrol (mm)	Perlakuan (mm)
1	0,84	0,96
2	0,84	1,08
3	0,96	1,32
4	0,84	0,96
5	0,96	0,96
6	1,08	1,08
7	0,96	1,20
8	0,96	1,08
9	0,84	1,20
10	1,08	1,20
11	0,96	1,32
12	0,96	1,08
13	0,96	1,08
14	0,72	0,96
<b>Jumlah</b>	12,96	15,48
<b>Rerata</b>	0,93	1,11

Tabel di atas menunjukkan adanya perbedaan ketebalan epitel gingiva tikus putih antara kelompok kontrol dan perlakuan. Berdasarkan tabel 1 diperoleh rata-rata ketebalan epitel gingiva tikus putih kelompok kontrol sebesar 0,93 sedangkan pada kelompok perlakuan memiliki rata-rata ketebalan epitel gingiva sebesar 1,11. Hal ini berarti terdapat peningkatan ketebalan epitel gingiva tikus putih pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Diagram batang untuk besar dan rata-rata ketebalan epitel gingiva tikus putih kelompok kontrol dan perlakuan masing-masing dapat dilihat pada gambar 1 dan 2.

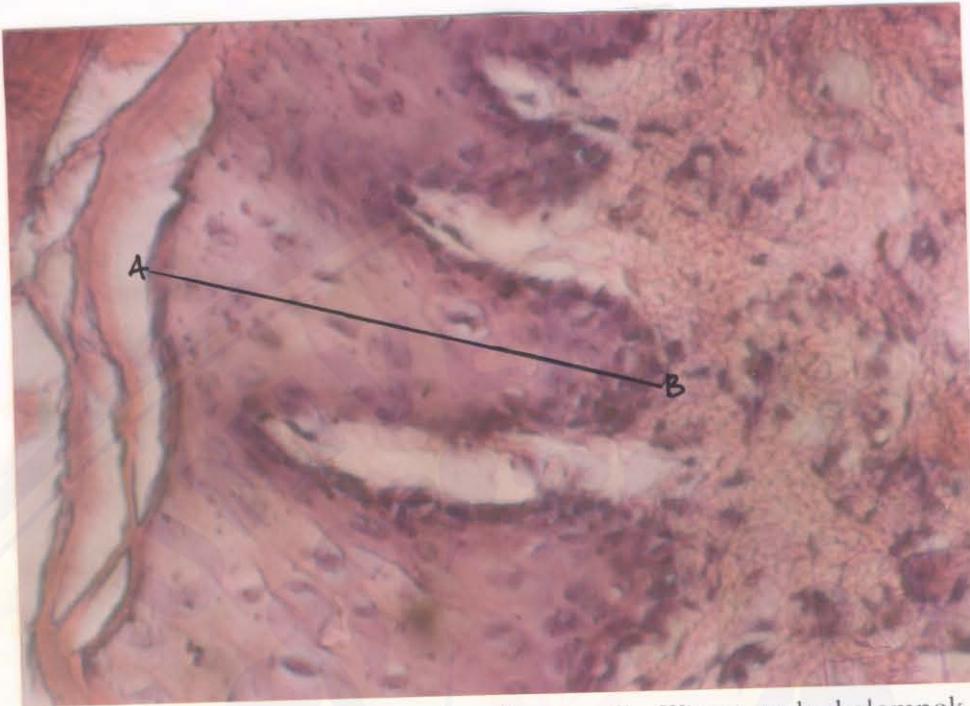


Gambar 1. Diagram batang perbedaan besar ketebalan epitel gingiva tikus putih *Wistar* antara kelompok kontrol dengan perlakuan.

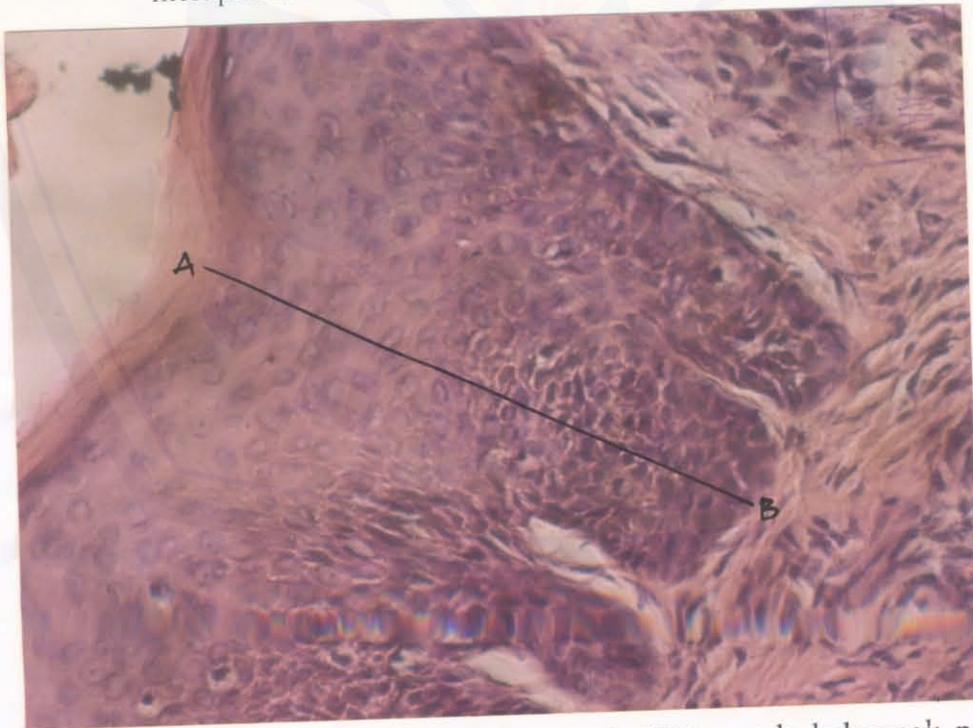


Gambar 2. Diagram batang rata-rata ketebalan epitel gingiva tikus putih *Wistar* antara kelompok kontrol dengan perlakuan.

## GAMBAR HASIL PENELITIAN



Gambar 3. Sediaan epitel gingiva tikus putih *Wistar* pada kelompok kontrol dengan pembesaran 400X dan pewarnaan *Haematoxylin eosin*. A-B merupakan ketebalan epitel yang diukur.



Gambar 4. Sediaan epitel gingiva tikus putih *Wistar* pada kelompok perlakuan dengan pembesaran 400X dan pewarnaan *Haematoxylin eosin*. A-B merupakan ketebalan epitel yang diukur.

#### 4.2 Analisa Data Hasil Penelitian

Analisa data pada hasil penelitian ini didahului dengan uji normalitas dan uji homogenitas varians untuk memenuhi ketentuan penggunaan uji parametrik yaitu *independent t-test*. Adapun data hasil uji normalitas dan homogenitas dapat dilihat pada tabel 2 dan 3.

Tabel 2. Hasil uji normalitas kelompok kontrol dan perlakuan

	Kolmogorov-Smirnov		
	N	Mean	Sig.
Kontrol	14	0,93	0,229
Perlakuan	14	1,11	0,486

Keterangan :

N : Besar sampel  
 Mean : Rata-rata  
 Sig. : Probabilitas

Berdasarkan uji statistik normalitas terhadap 14 tikus kelompok kontrol dan 14 tikus kelompok perlakuan diketahui  $p$  (kontrol) = 0,229 dan  $p$  (perlakuan) = 0,486, berarti  $p > 0,05$ . Dengan demikian data pada hasil penelitian ini memiliki distribusi yang normal.

Tabel 3. Hasil uji homogenitas kelompok kontrol dan perlakuan

<i>Levene Statistic</i>	<i>df1</i>	<i>df2</i>	<i>Sig.</i>
0.950	1	26	.339

Keterangan :  
*Levene Statistic* : taraf kepercayaan  
*df1* : derajat bebas kelompok perlakuan  
*df2* : standart error  
*sig.* : probabilitas

Berdasarkan uji statistik homogenitas terhadap 28 tikus diperoleh  $p=0,339$ , berarti  $p > 0,05$ . Hasil ini menunjukkan bahwa ragam dari semua kelompok tikus pada penelitian ini adalah sama (homogen).

Setelah dilakukan uji normalitas dan homogenitas, diketahui bahwa data hasil penelitian ini berdistribusi normal dan memiliki varian yang sama. Dengan demikian dapat dilanjutkan dengan *Independent t-test* untuk mengetahui

kemaknaan perbedaan dari kelompok kontrol dan perlakuan. *Independent t-test* ini dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil *independent t-test* perbandingan ketebalan epitel gingiva kelompok kontrol dan perlakuan.

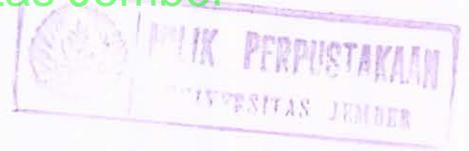
	N	Rata-rata	Standar deviasi	P
Kontrol	14	0,93	0,126	,000*
Perlakuan	14	1,11	0,099	

Keterangan:

\* : Perbedaan bermakna  $p < 0,05$

N : Besar sampel

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara ketebalan epitel gingiva tikus kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, dimana  $p < 0,05$ . Hal ini berarti terjadi peningkatan ketebalan epitel gingiva tikus pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.



## BAB V PEMBAHASAN

Hormon merupakan senyawa yang secara normal dikeluarkan oleh kelenjar endokrin atau jaringan tubuh dan dilepas dalam peredaran darah menuju jaringan sasaran, berinteraksi secara selektif dengan reseptor khas dan menimbulkan efek biologis (Siswandono dan Soekardjo, 2000:440). Kontrasepsi hormonal terdiri dari tiga jenis, yaitu kontrasepsi *oral*, suntikan dan implantasi (Ganiswara, 1999:451). Dewasa ini paling banyak digunakan alat kontrasepsi *oral*. Kontrasepsi *oral* mengandung estrogen atau progestin atau gabungan estrogen dan progestin (Nattadiputra, 1992:239). Estrogen juga digunakan sebagai terapi hormonal pada wanita menopause (Foye, 1996:1062 ; Ganiswara, 1999:44 ; Greenspan, 2000:591). Estrogen adalah hormon kelamin wanita, pada wanita diproduksi oleh ovarium, plasenta dan korteks adrenal (Siswandono dan Soekardjo, 2000:439). Estrogen utama adalah *Estradiol* (Carranza, 2002:514), maka dalam penelitian ini digunakan Progynova yang mengandung 2 mg *Estradiol valerat*, estrogen ini sangat baik toleransinya (Lukmanto, 1986:1309).

Penelitian ini menggunakan 28 ekor tikus sesuai dengan kriteria sampel yang terbagi dalam dua kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol, 14 ekor tikus diberi makanan dan minuman standar sedangkan pada kelompok perlakuan, 14 tikus selain diberi makanan dan minuman standar juga diberikan *Estradiol valerat* sesuai dosis konversi selama 5 minggu. Pada akhir penelitian diperoleh hasil, rata-rata ketebalan epitel gingiva tikus pada kelompok kontrol sebesar 0,93 mm dan kelompok perlakuan sebesar 1,11 mm. Setelah dilakukan uji statistik menggunakan *Independent t-test* dengan derajat kepercayaan 95% ( $\alpha=0,05$ ) diperoleh hasil terdapat peningkatan yang bermakna antara ketebalan epitel gingiva tikus pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.

Hal tersebut diatas sesuai dengan pernyataan Nawawi (1979:31) yang menyatakan bahwa adanya induksi estrogen menyebabkan epitel gingiva mengalami mitosis secara berlebihan. Pernyataan ini juga didukung oleh

Glickman dan Smalow (1974:52) yang menyatakan bahwa estrogen mempunyai banyak pengaruh terhadap jaringan, antara lain menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah tepi, peningkatan permeabilitas dinding kapiler, peningkatan aktivitas mitosis dan meningkatkan retensi cairan. Menurut pernyataan di atas salah satu efek estrogen di dalam jaringan adalah meningkatkan aktivitas mitosis, adanya peningkatan mitosis sel epitel gingiva menyebabkan epitel gingiva akan menjadi tebal. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan peningkatan yang bermakna ketebalan epitel kelompok tikus yang diberi *Estradiol valerat* dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak diberi *Estradiol valerat*, dimana rata-rata ketebalan epitel kelompok tikus yang diberi *Estradiol valerat* lebih besar dibandingkan dengan rata-rata ketebalan epitel kelompok tikus yang tidak diberi *Estradiol valerat*.

Peningkatan ketebalan epitel ini mungkin disebabkan pada epitel gingiva terdapat reseptor estrogen. Reseptor estrogen ini telah diidentifikasi terdapat pada lapisan basal dan spinosa dari epitel gingiva (Carranza, 2002:519). Lapisan basal adalah lapisan paling bawah dari epitel, tempat berlangsungnya pembelahan sel-sel epitel (Mjor dan Fjerskov, tanpa tahun:191, 203). Telah dikemukakan di atas bahwa hormon estrogen dapat meningkatkan aktivitas mitosis sel epitel (Glickman dan Smalow, 1974:52 ; Nawawi, 1979:31 ; Carranza, 2002:519), dengan demikian keberadaan estrogen ini dapat menyebabkan terjadinya peningkatan ketebalan epitel dengan memacu aktivitas mitosis dari sel epitel yang terjadi di lamina basal.

Kenaikan sementara dari estrogen ini yang bersifat aktif di dalam darah akan meningkatkan resistensi epitel rongga mulut dan gingiva terhadap infeksi, oleh karena keberadaan estrogen dapat mempengaruhi mukopolisakarida dan asam hyalurat yang merupakan salah satu sekresi seluler protektif dalam membran sel (Nawawi, 1979:4 ; Armstrong, 1995:37-159). Hal ini mendukung fungsi epitel sebagai proteksi (Bajpai, 1989:20-21). Sebaliknya pada penurunan konsentrasi estrogen dalam darah dapat berpengaruh pada kenaikan deskuamatif epitel gingiva, sehingga epitel gingiva menjadi lebih tipis.



## BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

### 6.1 Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat peningkatan yang bermakna pada ketebalan epitel gingiva kelompok tikus dengan pemberian *Estradiol valerat* dibandingkan dengan kelompok tikus tanpa pemberian *Estradiol valerat*.

### 6.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, maka dapat disarankan sebagai berikut.

1. Perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut tentang mekanisme *Estradiol valerat* dalam meningkatkan ketebalan epitel gingiva.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek jangka panjang dari penggunaan kontrasepsi oral, khususnya estrogen terhadap kesehatan rongga mulut.

DAFTAR PUSTAKA

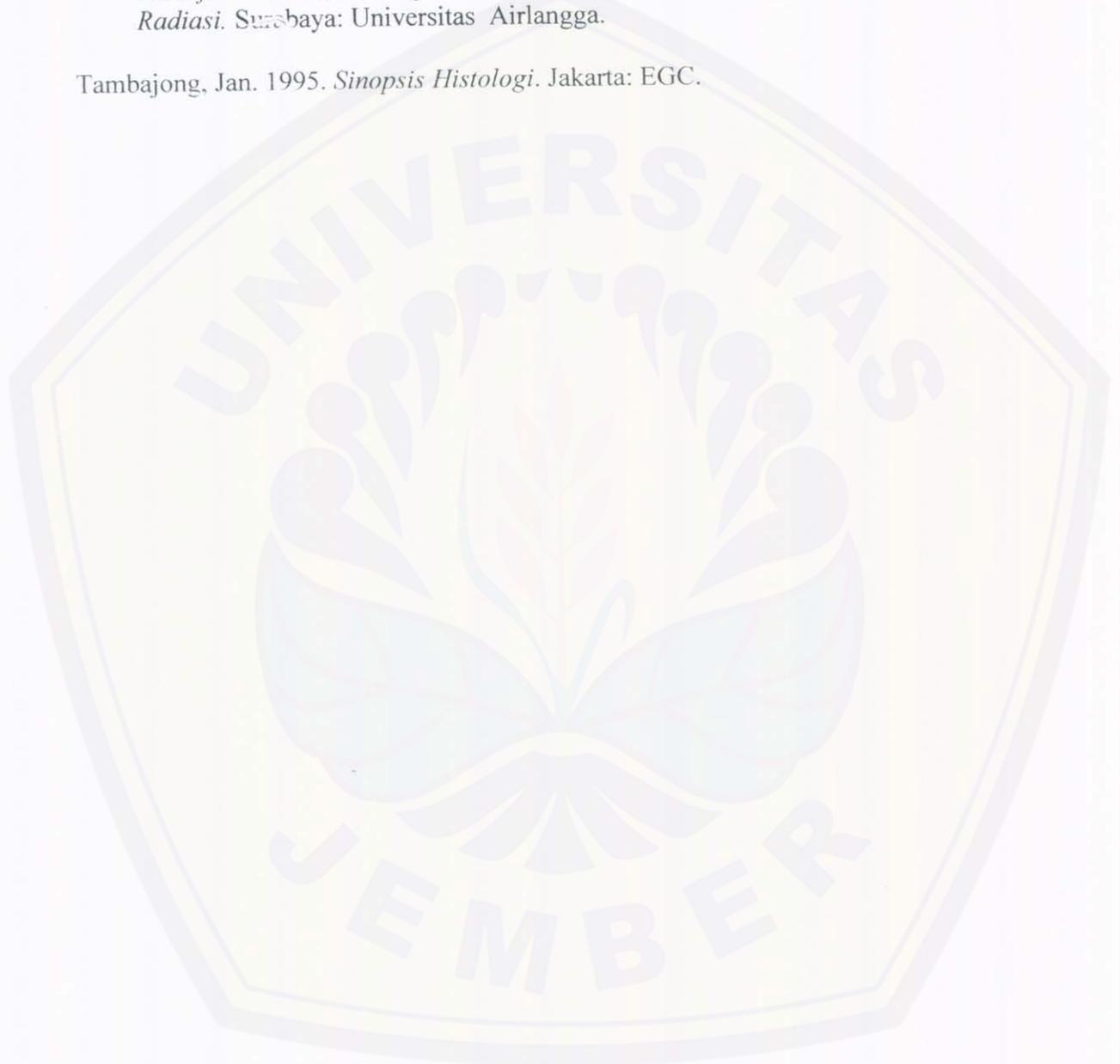
- Amstrong, F.B. 1995. *Buku Ajar Biokimia*. Edisi 3. Alih Bahasa: RF. Maulany. Judul Asli: Biochemistry, 1989. Jakarta: EGC
- Bajpai, R.N. 1989. *Histologi Dasar*. Alih Bahasa: Jan Tambajong. Judul Asli: Human Histology, 1980. Jakarta: Binarupa Aksara.
- Baker, HJ. JR. 1980. *The Laboratory Rat. Research Application*. San Diego: Academic Press Inc.
- BKKBN. 1999. *Petunjuk Pelaksanaan KIE Kesehatan Reproduksi Remaja*. Surabaya: Kantor Wilayah BKKBN Prop. Jatim.
- Carranza, F.A. 1990. *Clinical Periodontology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.
- Carranza, F.A. 2002. *Carranza's Clinical Periodontology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.
- Craigmyle, M.B.L. 1994. *Atlas Berwarna Histologi*. Alih Bahasa: Jan Tambajong. Judul Asli: A Colour Atlas of Histology, 1975. Jakarta: EGC.
- Foye, W.O. 1996. *Prinsip-prinsip Kimia Medisinal*. Alih Bahasa: RAslim R. Judul Asli: Principles of Medicinal Chemistry, 1981. Jogjakarta: Gadjah Mada University Press.
- Ganiswara, G. 1999. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Bagian Farmakologi FKUI
- Genco, R.J. 1990. *Contemporary Periodontics*. New York: C.V. Mosby Co.
- Gisvold dan Wilson. 1982. *Kimia Farmasi dan Medisinal Organik*. Alih Bahasa: Achmad M.F. Judul Asli: Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1982. Semarang: IKIP Press.
- Glickman dan Swallow. 1974. *Clinical Periodontology Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Greenspan, F.S., John D.B. 2000. *Endokrinologi Dasar dan Klinik*. Alih Bahasa: Caroline. Judul Asli: Basic and Clinical Endocrinology, 1994. Jakarta: EGC.
- Guyton, A.C., J.E. Hall. 1997. *Fisiologi Kedokteran*. Alih Bahasa: Irawati. Judul Asli: Textbook of Medical Physiology, 1996. Jakarta: EGC.

- Guyton, A.C. 1995. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit* Edisi 3. Alih Bahasa: Petrus. Judul Asli: *Human Physiology and Mechanisms of Disease*, 1991. Jakarta: EGC
- Junqueira, L.C., Jose C., Robert O.K. 1998. *Histologi Dasar*. Alih Bahasa: Jan Tambajong. Judul Asli: *Basic Histology*, 1995. Jakarta: EGC.
- Katzung, B.G. 1989. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Alih Bahasa: Binawati. Judul Asli: *Basic and Clinical Pharmacology*, 1987. Jakarta: EGC.
- Kusumaninggar, P., R.D Setijanto, J. Waspodo. 2002. Resiko Gingivitis pada Pengguna Kontrasepsi Hormonal dalam *Majalah Kedokteran Gigi (Volume 35 Bulan Oktober No. 4)*. Surabaya: FKG Unair.
- Leeson, C.R., T.S. Leeson, A.A. Papparo. 1991. *Buku Ajar Histologi*. Alih Bahasa: S.K Siswojo. Judul Asli: *Textbook of Histology*, 1989. Siswojo, dkk. Jakarta: EGC.
- Lukmanto, H. 1986. *Informasi Akurat Produk Farmasi di Indonesia (IPI)*. Jakarta: EGC.
- Manson, J.D., B.M. Elley. 1993. *Buku Ajar Periodonti*. Alih Bahasa: Anastasia. Judul Asli: *Outline of Periodontics*, 1989. Jakarta: Hipocrates
- Marks. 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar (Sebuah Pendekatan Klinis)*. Alih Bahasa: Pendit dan Brahm. Judul Asli: *Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach*, 1996. Jakarta: EGC
- Mjor, I.A., O. Fejerskov. 1991. *Embriologi dan Histologi Rongga Mulut*. Alih Bahasa: F. Siregar. Judul Asli: *Human Oral Embryology and Oral Histology*, 1991. Jakarta: Widya Medika.
- Nattadiputra, S., S. Munaf. 1991. *Kontrasepsi Oral* dalam Catatan Kuliah Farmakologi. Jakarta: EGC.
- Nawawi, S., M. Anwar, H. Boedihardjo. 1979. *Pengaruh Oral Contraceptive pada Jaringan Gusi*. Jogyakarta: FKG UGM.
- Purdyani, P.S. 2002. *Jurnal PDGI : Kekurangan Protein terhadap Remodelling Tulang Alveolus*. Jakarta.
- Siswandono, H.B. Soekardjo. 2000. *Kimia Medisinal*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Soekamto, Soegeng. 1996. *Teknik Pengecatan*. Surabaya: Universitas Airlangga.

Steel dan Torrie. 1995. *Prinsip dan Prosedur Statistika*. Alih Bahasa: Bambang Sumantri. Judul Asli: Principles and Procedures of Statistics, 1980. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama

Sulistiyani, E. 2002. *Peningkatan Apoptosis dan Ekspresi p53 pada Sel Asinar Kelenjar Parotis sebagai Dasar Patogenesis Xerostomia pada Terapi Radiasi*. Surabaya: Universitas Airlangga.

Tambajong, Jan. 1995. *Sinopsis Histologi*. Jakarta: EGC.



**Lampiran 1. Penghitungan Besar Sampel**

**PENGHITUNGAN BESAR SAMPEL**

Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini berdasarkan rumus sebagai berikut:

$$n_i : \left( \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma_D^2}{\delta^2} \right) \quad n : n_i (\text{db galat}+3/\text{db galat}+1)$$

$n_i$  : jumlah sampel perkiraan

$n$  : jumlah sampel minimal

db galat untuk sampel *independent* :  $2(n_i-1)$

$\sigma_D^2$  : diasumsikan  $\sigma_D^2 = 2\delta^2$

$\alpha$  : 0,05

$\beta$  : 0,20

Berdasarkan tabel diperoleh:

$Z\alpha$  : 1,65

$Z\beta$  : 0,85

Maka hasil penghitungan besar sampel sebagai berikut:

$$n_i : \left( \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 2\sigma_D^2}{\delta^2} \right) \quad n : n_i (\text{db galat}+3/\text{db galat}+1)$$

$$n_i : \left( \frac{(1,65+0,85)^2 2\sigma_D^2}{\sigma_D^2} \right) \quad \text{db galat} = 2(13-1) = 24$$

$$n_i : 12,5 \approx 13$$

$$n : 12,5 (24+3/24+1) = 12,5 (1,08) = 13,5 \approx 14$$

Jadi besar sampel minimal berdasarkan rumus diatas adalah sebesar 14 sampel untuk masing-masing perlakuan (Steel dan Torrie, 1995:145).

**Lampiran 2. Alat dan Bahan Penelitian**

**ALAT DAN BAHAN PENELITIAN**

Alat Penelitian

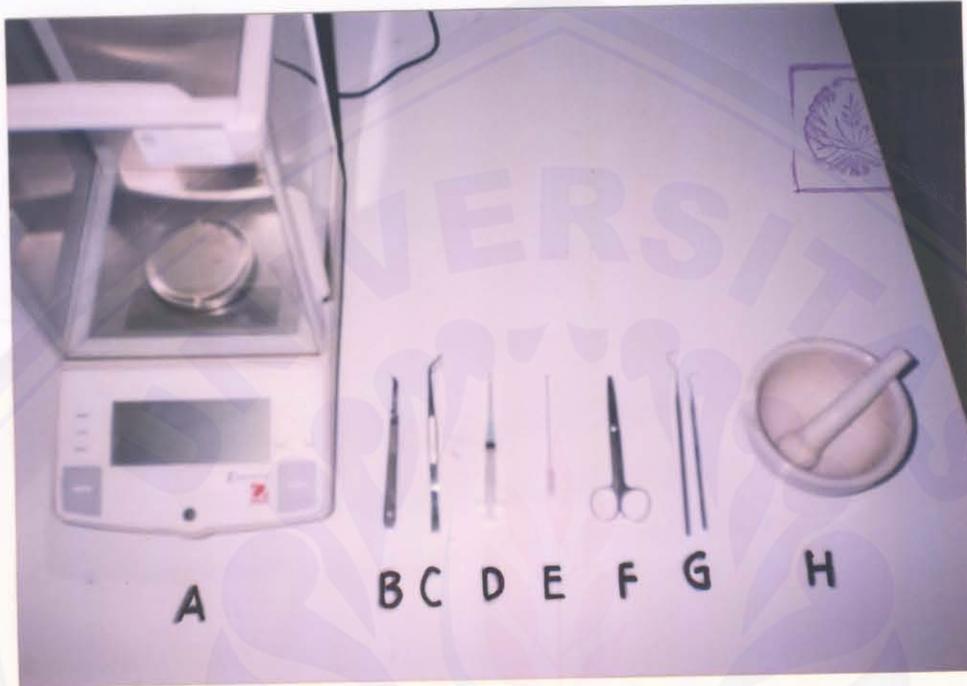
- a. Sonde lambung.
- b. Timbangan untuk mengukur berat tikus.
- c. Kandang plastik tikus.
- d. Tempat makan dan minum tikus.
- e. Sarung tangan.
- f. Scalpel.
- g. Gunting bedah.
- h. Alkohol.
- i. Kaca obyek.
- j. Mikrotom.
- k. Waterbath.
- l. Oven
- m. Mikroskop binokuler (Leica).
- n. *Disposable syringe*.
- o. Sonde lurus dan bengkok.
- p. Pinset.
- q. Mikrometer.
- r. Mortal dan pastle.

Bahan Penelitian

- a. Jaringan gingiva tikus putih (*Wistar*).
- b. Diet standar tikus.
- c. Estrogen (*Estradiol valerat*).
- d. Bahan pengecatan *Haematoxylin eosin*.
- e. Parafin.
- f. Aquadest.

Lampiran 3. Foto Alat dan Bahan Penelitian

FOTO ALAT DAN BAHAN PENELITIAN



Jambar 1. Alat penelitian.

Keterangan:

- A. Timbangan pengukur berat tikus.
- B. Scalpel.
- C. Pinset.
- D. *Disposable syringe*.
- E. Sonde lambung.
- F. Gunting bedah.
- G. Sonde bengkok dan lurus.
- H. Mortal dan pastle.

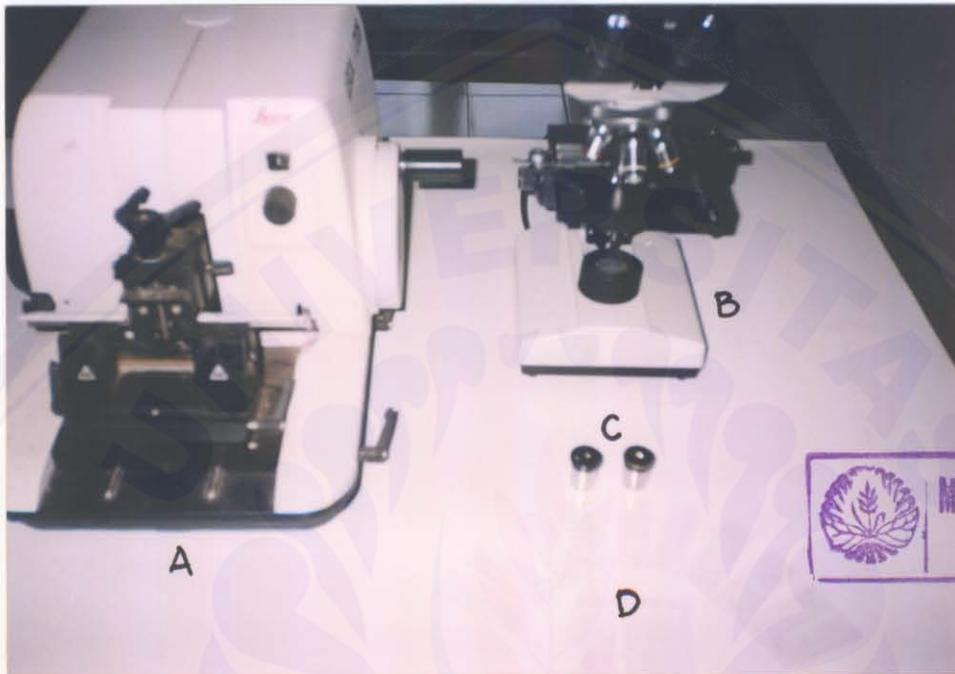


Gambar 2. Alat penelitian.

Keterangan:

A. *Waterbath*.

B. Oven.



Gambar 3. Alat penelitian.

Keterangan:

- A. Mikrotom.
- B. Mikroskop binokuler.
- C. Mikrometer.
- D. Preparat jaringan.



Gambar 4. Bahan penelitian.

Keterangan:

- A. Eosin.
- B. Haematoxylin.
- C. Aquadest steril.
- D. Parafin.
- E. Makanan standar untuk tikus.
- F. *Prodynova* mengandung 1 mg *Estradiol valerat*.

## Lampiran 4. Tahap Pembuatan Sediaan

### TAHAP PEMBUATAN SEDIAAN

- Melakukan proses fiksasi, dehidrasi, *clearing* dan impregnasi dengan mencelupkan jaringan ke dalam larutan seperti tertera di bawah ini sesuai waktu yang ditentukan

Tabung	Larutan	Waktu	Proses
1.	Formalin buffer 10%	2 jam	Fiksasi
2.	Alkohol 70%	1 jam	Dehidrasi
3.	Alkohol 80%	2 jam	Dehidrasi
4.	Alkohol 95%	2 jam	Dehidrasi
5.	Alkohol 96% + crusi	2 jam	Dehidrasi
6.	Alkohol 96% + crusi	1 jam	Dehidrasi
7.	Alkohol 96% + crusi	2 jam	Dehidrasi
8.	Xylol	1 jam	<i>Clearing</i>
9.	Xylol	2 jam	<i>Clearing</i>
10.	Xylol	2 jam	<i>Clearing</i>
11.	Parafin Cair (58°-60°C)	2 jam	Impregnasi
12.	Parafin Cair (58°-60°C)	2 jam	Impregnasi

- Embedding dan pemotongan mikroskopis dengan mikrotom
  - Alat cetak yang terbuat dari logam berbentuk siku-siku disusun di atas permukaan kaca. Alat dan alas kaca diolesi gliserin untuk memudahkan pemisahan alat cetak dengan blok parafin yang sudah beku dan kaca.
  - Parafin cair dalam dua wadah, yaitu parafin untuk bahan *embedding* dan parafin sebagai media penyesuaian temperatur yang akan ditanam.
  - Parafin cair pada tempat I dituangkan ke dalam alat cetak hingga penuh pada permukaannya, lalu jaringan ditanam pada posisi yang sesuai dan bagian permukaan jaringan yang menempel pada kaca diusahakan rata.

- Jika parafin sudah cukup keras, alat cetak dilepaskan dan blok parafin diberi label dan siap disayat.
- Blok parafin ditempelkan pada alat pemegangnya yang berupa lempengan logam yang sudah dipanasi. Perhatikan sisi blok mana yang akan dipotong, kemudian didinginkan sampai suhu kamar agar melekat erat.
- Pisau mikrotom dipasang pada pegangannya membentuk sudut  $5^{\circ}$ – $10^{\circ}$ . Pisau harus tajam dan permukaannya harus benar-benar rata.
- *Water bath* dipersiapkan dengan mengatur suhu air dibawah titik leleh parafin ( $\pm 48^{\circ}\text{C}$ ).
- Blok yang sudah menempel pada pemegangnya dipasang pada mikrotom dan siap dilakukan pemotongan tipis dengan ketebalan yang dikehendaki, biasanya 4-8 mikron.
- Hasil pemotongan berupa pita tipis dengan hati-hati dipindahkan ke dalam *water bath* agar sayatan jaringan dapat mengembang dengan baik.
- Sayatan diseleksi dan dipindahkan ke atas kaca obyek yang telah diolesi Polilisin sebagai bahan perekat dan diberi label sesuai label pada blok.
- Sediaan dibiarkan kering dan dimasukkan ke dalam oven dengan suhu  $58^{\circ}$ – $60^{\circ}\text{C}$  selama 30 menit. Dan jaringan siap dicat (Sulistiyani, E, 2002).

## Lampiran 5. Tahap Pengecatan

### TAHAP PENGECATAN

Pada pengecatan sediaan histologis dilakukan pewarnaan progresif menggunakan Haematoxylin Meyer, dimana hanya inti sel yang tercat biru, sedangkan latar belakang tidak. Adapun proses pewarnaan progresif adalah seperti tabel di bawah ini.

#### PROSES PEWARNAAN PROGRESIF

Proses	Larutan	Waktu
Deparafinisasi	Xylol	15 menit
	Xylol	15 menit
Hidrasi	Alkohol 96%	2 menit
	Alkohol 95%	2 menit
	Alkohol 80%	2 menit
	Air mengalir	10 menit
Cat utama	Haematoxylin Meyer	10 menit
	Air mengalir	15 menit
Cat perbandingan	Eosin	1,5 menit
Dehidrasi	Alkohol 80%	5 celup
	Alkohol 95%	5 celup
	Alkohol 96%	2 menit
Dikeringkan		1 menit
Clearing	Xylol	10 menit
	Xylol	5 menit
Mounting	Entelallan	5 menit

Sumber: Soegeng Soekamto, 1996.

## Lampiran 6. Makanan Standart Tikus

### MAKANAN STANDART TIKUS

Makanan standart untuk tikus menurut Purdyani (2002) adalah sebagai berikut:

Bahan baku :

- |                     |        |
|---------------------|--------|
| 1. Casein           | 30,50% |
| 2. Sukrosa          | 45,00% |
| 3. Tepung jagung    | 30,00% |
| 4. Selulosa         | 5,00%  |
| 5. Minyak jagung    | 5,00%  |
| 6. Campuran mineral | 4,00%  |

Susunan mineral :

- |                              |            |
|------------------------------|------------|
| 1. Kalsium fosfat dbasic     | 500,00 gr. |
| 2. Sodium klorida            | 74,00 gr.  |
| 3. Potasium sulfat           | 52,00 gr.  |
| 4. Magnesium oksida          | 24,00 gr.  |
| 5. Manganous oksida          | 3,50 gr.   |
| 6. Ferric sitrat             | 6,00 gr.   |
| 7. Zinc karbonat             | 1,60 gr.   |
| 8. Cupric karbonat           | 0,30 gr.   |
| 9. Potasium iodat            | 0,01 gr.   |
| 10. Sodium selenit           | 0,01 gr.   |
| 11. Chromium potasium sulfat | 0,05 gr.   |
| 12. Sukrosa                  | 388,03 gr. |

## Lampiran 7. Penghitungan Uji Normalitas, Uji Homogenitas dan Independent t-test

### NPar Tests

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kontrol	Perlakuan
N.		14	14
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	.9257	1.1057
	Std. Deviation	.09905	.12611
Most Extreme Differences	Absolute	.278	.224
	Positive	.222	.224
	Negative	-.278	-.133
Kolmogorov-Smirnov Z		1.041	.837
Asymp. Sig. (2-tailed)		.229	.486

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Test of Homogeneity of Variances

Nilai Perlakuan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.950	1	26	.339

### T-Test

PERL	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Nilai Perlakuan Perlakuan	14	1.1057	.12611	.03370
Kontrol	14	.9257	.09905	.02647

**Independent Samples Test**

		t-test for Equality of Means								
Nilai Perlakuan	Levene's Test for Equality of Variances	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
	Equal variances assumed	.950	.339	4.200	26	.000	1800	.04286	.09191	.26809
	Equal variances not assumed			4.200	24.618	.000	1800	.04286	.09166	.26834

Lampiran 8. Data Kasar Hasil Penelitian.

PERHITUNGAN KETEBALAN EPITEL

Ulangan		Preparat			Rata-rata
		A	B	C	
1		0,96	0,84	0,84	
2		1,08	0,96	0,96	
3		0,84	0,96	0,84	
<b>P.1</b>	Jumlah	2,88	2,76	2,64	<b>0,96</b>
1		0,96	0,84	1,20	
2		0,84	1,08	1,32	
3		1,08	0,84	1,08	
<b>P.2</b>	Jumlah	2,88	2,76	3,60	<b>1,08</b>
1		1,56	1,44	1,44	
2		1,20	1,44	1,20	
3		1,32	1,32	1,20	
<b>P.3</b>	Jumlah	4,08	4,20	3,84	<b>1,32</b>
1		1,08	0,96	1,20	
2		0,84	0,72	0,96	
3		0,84	0,72	1,20	
<b>P.4</b>	Jumlah	2,76	2,40	3,36	<b>0,96</b>
1		0,96	1,32	0,72	
2		0,84	1,20	0,84	
3		0,96	1,32	0,84	
<b>P.5</b>	Jumlah	2,76	3,84	2,40	<b>0,96</b>
1		0,84	1,08	1,32	
2		0,96	1,20	1,08	
3		0,84	1,44	1,20	
<b>P.6</b>	Jumlah	2,64	3,72	3,60	<b>1,08</b>

## PERHITUNGAN KETEBALAN EPITEL

Ulangan		Pandangan			Rata-rata
		A	B	C	
1		1,20	1,20	0,96	
2		1,32	1,32	1,32	
3		1,08	1,20	1,20	
<b>P.7</b>	Jumlah	3,60	3,72	3,48	<b>1,20</b>
1		0,96	1,08	1,20	
2		0,96	0,96	0,96	
3		1,08	1,20	0,96	
<b>P.8</b>	Jumlah	3,00	3,24	3,12	<b>1,08</b>
1		1,20	1,32	1,32	
2		1,44	1,32	1,08	
3		1,32	1,08	1,20	
<b>P.9</b>	Jumlah	3,96	3,72	3,60	<b>1,20</b>
1		1,08	1,08	1,32	
2		1,32	1,20	1,08	
3		1,08	1,08	1,44	
<b>P.10</b>	Jumlah	3,48	3,36	3,84	<b>1,20</b>
1		0,96	1,08	1,56	
2		1,44	1,32	1,32	
3		1,32	1,56	0,96	
<b>P.11</b>	Jumlah	3,72	3,96	3,84	<b>1,32</b>
1		0,96	0,84	0,96	
2		1,32	0,96	1,08	
3		1,08	0,96	1,32	
<b>P.12</b>	Jumlah	3,36	2,76	3,36	<b>1,08</b>

## PERHITUNGAN KETEBALAN EPITEL

Ulangan		Preparat			Rata-rata
		A	B	C	
1		1,08	1,20	0,84	
2		1,20	1,08	1,08	
3		0,96	1,20	1,32	
<b>P.13</b>	Jumlah	3,24	3,48	3,24	<b>1,08</b>
1		1,08	0,84	0,96	
2		1,32	0,96	0,84	
3		0,96	0,96	1,08	
<b>P.14</b>	Jumlah	3,36	2,76	2,88	<b>0,96</b>

## PERHITUNGAN KETEBALAN EPITEL

Ulangan		Preparat			Rata-rata
		A	B	C	
1		0,84	0,84	0,96	
2		0,72	0,96	0,84	
3		0,84	0,84	0,60	
<b>K.1</b>	Jumlah	2,40	2,64	2,40	<b>0,84</b>
1		1,20	0,72	1,08	
2		0,84	0,60	1,08	
3		0,84	0,60	0,84	
<b>K.2</b>	Jumlah	2,88	1,92	3,00	<b>0,84</b>
1		0,96	1,08	0,96	
2		0,84	1,08	0,72	
3		0,96	1,08	0,96	
<b>K.3</b>	Jumlah	2,76	3,24	2,64	<b>0,96</b>
1		0,84	0,96	1,08	
2		0,72	0,84	0,96	
3		0,46	0,60	0,84	
<b>K.4</b>	Jumlah	2,04	2,40	2,88	<b>0,84</b>
1		0,84	0,84	1,08	
2		1,08	0,96	0,84	
3		1,32	0,96	0,84	
<b>K.5</b>	Jumlah	3,24	2,76	2,76	<b>0,96</b>
1		1,20	1,08	0,96	
2		1,08	1,08	1,08	
3		1,08	0,96	1,08	
<b>K.6</b>	Jumlah	3,36	3,12	3,12	<b>1,08</b>

## PERHITUNGAN KETEBALAN EPITEL

Ulangan		Preparat			Rata-rata
		A	B	C	
1		1,32	0,96	0,84	
2		0,96	1,08	0,72	
3		1,20	0,84	0,84	
<b>K.7</b>	Jumlah	3,48	2,88	2,40	<b>0,96</b>
1		1,08	0,84	0,96	
2		0,96	1,08	1,08	
3		0,84	0,96	0,96	
<b>K.8</b>	Jumlah	2,88	2,88	3,00	<b>0,96</b>
1		0,96	0,96	0,96	
2		0,96	0,96	0,84	
3		0,72	0,84	0,84	
<b>K.9</b>	Jumlah	2,64	2,76	2,64	<b>0,84</b>
1		1,08	1,08	1,20	
2		0,96	0,96	1,32	
3		0,96	1,20	0,84	
<b>K.10</b>	Jumlah	3,06	3,24	3,36	<b>1,08</b>
1		0,84	1,08	0,96	
2		0,72	1,08	0,72	
3		0,84	0,96	0,96	
<b>K.11</b>	Jumlah	2,40	3,12	2,64	<b>0,96</b>
1		1,32	0,84	0,60	
2		1,08	1,08	0,72	
3		1,20	0,72	0,72	
<b>K.12</b>	Jumlah	3,60	2,64	2,04	<b>0,96</b>

## PERHITUNGAN KETEBALAN EPITEL

Ulangan		Preparat			Rata-rata
		A	B	C	
1		0,84	0,84	1,20	
2		0,72	0,96	1,20	
3		0,96	0,84	0,84	
<b>K.13</b>	Jumlah	2,52	2,64	3,24	<b>0,96</b>
1		0,72	0,72	0,96	
2		0,96	0,60	0,60	
3		0,84	0,72	0,72	
<b>K.14</b>	Jumlah	2,52	2,04	2,28	<b>0,72</b>

**Keterangan :**

Ketebalan epitel dalam satuan kotak.

1 kotak = 0,12 milimeter

K = Kontrol

P. = Perlakuan