

**PENGARUH PEMBERIAN ESTROGEN (*estradiol valerat*)  
PER ORAL TERHADAP JUMLAH OSTEOBLAS  
PADA SEDIAAN JARINGAN TULANG MANDIBULA  
MENCIT *BALB-C* BETINA**

**KARYA TULIS ILMIAH  
(SKRIPSI)**



Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Meraih  
Gelar Sarjana Kedokteran Gigi Pada  
Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember

Asal :	Hadiah	Klasse
Terima :	Pemberian	LB. 943
No. induk :	2-5-0-2-0-5	OKT
Pengkatalog :	SH	P

**Pembimbing :**  
Prof. dr. Soenarjo (DPU)  
drg. IDA Ratna D, MSi (DPA)

Oleh :  
Firdiyanti Oktaviani  
NIM. 991610101092

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2004**

**KATA PERUNTUKAN**

Karya Tulis ini kuperuntukkan.

~ Orang tuaku tercinta, Bapak H. R. Abdoel Saleh dan Ibuku Hj. Indahsah yang tak pernah henti mendoakanku, memberikan semangat kala ku letih dan menopangku saat ku rapuh.

Tak ada kata yang mampu ungkapkan betapa tulusnya cinta yang terpancar...

~ Kakakku tersayang, Mas Eko dan Mas Johan yang senantiasa memberikan teladan yang begitu berarti untuk jalanku.

Kasih itu selamanya mengingatkanku...

~ Adikku tersayang, Yanti, yang selalu memberikan pelukan hangat kala dingin menyelimuti hatiku.

~ Mas Pungky yang dengan tulus menemani, mencintai dalam suka maupun duka dan menjadikanku mengerti akan sebuah kedewasaan.

~ Keponakanku Bryan dan Farah yang selalu menceriakan hari-hariku.

**PENGARUH PEMBERIAN ESTROGEN (*estradiol valerat*)  
PER ORAL TERHADAP JUMLAH OSTEOBLAS  
PADA SEDIAAN JARINGAN TULANG MANDIBULA  
MENCIT *BALB-C* BETINA**

**Karya Tulis Ilmiah  
(SKRIPSI)**

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Meraih  
Gelara Sarjana Kedokteran Gigi Pada  
Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember**

**Oleh :**

**Firdiyanti Oktaviani  
991610101092**

**Dosen Pembimbing Utama**



**Prof. dr. Soeharjo  
NIP. 130 178 058**

**Dosen Pembimbing Anggota**



**drg. I. D. A. Ratna Dewanti, M. Si  
NIP. 132 162 516**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2004**

Diterima Oleh :

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

Dipertahankan Pada :

Hari : Sabtu  
Tanggal : 17 April 2004  
Tempat : Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember

Tim Penguji,

Ketua



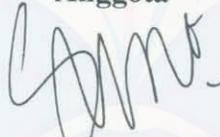
Prof. dr. Soenarjo  
NIP. 130 178 058

Sekretaris



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

Anggota



drg. I. D. A. Ratna Dewanti, M. Si  
NIP. 132 162 516

Mengesahkan,

Dean Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember



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

## KATA PENGANTAR

Puji syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulisan Karya Tulis Ilmiah (Skripsi) dengan judul **“Pengaruh Pemberian Estrogen (*estradiol valerat*) Per Oral Terhadap Jumlah Osteoblas Pada Sediaan Jaringan Tulang Mandibula Mencit *BALB-C* Betina”** dapat diselesaikan.

Karya Tulis Ilmiah (Skripsi) ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Program Sarjana Kedokteran Gigi pada Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember. Penelitian dilakukan di Laboratorium bagian Biomedik Laboratorium Histologi dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember mulai bulan Januari sampai dengan bulan Februari 2003.

Dalam penelitian dan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini, penulis banyak mendapat bantuan yang sangat berarti dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. drg. Zahreni Hamzah, M.S, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang telah memberikan kesempatan pada penulis untuk melakukan penelitian sehingga selesainya Karya Tulis Ilmiah ini.
2. Prof. dr. Soenarjo, selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah banyak memberikan bimbingan, semangat dan nasehat selama penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
3. drg. IDA Ratna D, MSi, selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah membimbing dan mengarahkan selama penelitian dan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Laboratorium Biomedik (Lab. Histologi dan Farmakologi) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember serta mas Agus dan mas Bagus yang telah banyak membantu untuk pelaksanaan penelitian ini.
5. Teman-teman satu timku, Anam, Hafiedz, Irma, Naning dan Yetty, terima kasih buat semangat dan kerjasamanya selama ini.

6. Teman-temanku Lina, Anna, Irma, Anik, Herni, Rika, Wiwik, Nurdin, dan Nope terima kasih buat candanya, motivasinya, dan kebersamaannya selama ini.
7. Teman-teman FKG angkatan '99.
8. Semua pihak yang turut membantu dalam pelaksanaan penulisan Karya Tulis Ilmiah ini baik secara langsung maupun tidak langsung.

Penulis berharap semoga Karya Tulis Ilmiah (Skripsi) ini dapat bermanfaat dan menambah wawasan bagi kita semua, Amin.

Jember, Desember 2003

Penulis

DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xiii</b>
<b>RINGKASAN</b> .....	<b>xiv</b>
<b>I. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Permasalahan.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
2.1 Kontrasepsi Hormonal .....	5
2.1.1 Pengertian Kontrasepsi .....	5
2.1.2 Macam-macam Kontrasepsi Hormonal .....	5
2.1.3 Mekanisme Kerja Sediaan Pil .....	6
2.1.4 Kegunaan Klinik .....	6
2.1.5 Efek Samping Kontrasepsi Hormonal.....	7
2.2 Hormon Estrogen .....	7
2.2.1 Definisi Hormon .....	7

2.2.2	Kimia, Biosintesis, dan Metabolisme Estrogen .....	8
2.2.3	Mekanisme Kerja Hormon Estrogen .....	9
2.2.4	Kegunaan Klinik Hormon Estrogen .....	9
2.2.5	<i>Estradiol Valerat</i> .....	10
2.3	Pengaruh Estrogen Terhadap Tulang .....	11
2.4	Tulang .....	13
2.4.1	Osteoblas .....	14
2.4.2	Proses Pembentukan Tulang .....	16
2.5	Hipotesa .....	18
<b>III. METODE PENELITIAN .....</b>		<b>19</b>
3.1	Jenis, Tempat, dan Waktu Penelitian .....	19
3.1.1	Jenis Penelitian .....	19
3.1.2	Tempat Penelitian .....	19
3.1.3	Waktu Penelitian .....	19
3.2	Variabel Penelitian .....	19
3.2.1	Variabel Bebas .....	19
3.2.2	Variabel Terikat .....	19
3.2.3	Variabel Terkendali .....	19
3.3	Jumlah dan Kriteria Sampel .....	19
3.3.1	Jumlah Sampel .....	19
3.3.2	Kriteria Sampel .....	20
3.4	Alat dan Bahan Penelitian .....	20
3.4.1	Alat Penelitian .....	20
3.4.2	Bahan Penelitian .....	20
3.5	Konversi Dosis Pemberian Pil KB dari Manusia ke Mencit .....	22
3.6	Definisi Operasional .....	22
3.7	Prosedur Penelitian .....	22
3.7.1	Tahap Persiapan .....	22
3.7.2	Tahap Pengelompokan Subyek .....	22
3.7.3	Tahap Pemberian Estrogen ( <i>estradiol valerat</i> ).....	23
3.7.4	Preparasi Jaringan .....	23

3.7.5 Tahap Pembuatan Sediaan .....	23
3.7.6 Pengecatan <i>Haematoxilin-Eosin</i> (HE).....	24
3.7.7 Penghitungan Jumlah Osteoblas .....	25
3.8 Alur Penelitian .....	26
3.9 Analisa Data .....	26
<b>IV. HASIL DAN ANALISA DATA .....</b>	<b>27</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	27
4.2 Analisa Data Hasil Penelitian .....	28
<b>V. PEMBAHASAN .....</b>	<b>34</b>
<b>VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>38</b>
6.1 Kesimpulan .....	38
6.2 Saran .....	37
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>39</b>
<b>LAMPIRAN</b>	

DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Jumlah Osteoblas Setelah Perlakuan 5 Minggu .....	27
2. Hasil Uji Normalitas Data Kelompok Kontrol dan Perlakuan .....	29
3. Hasil Uji Homogenitas Kelompok Kontrol dan Perlakuan .....	29
4. Hasil Uji T Independen pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan.....	30

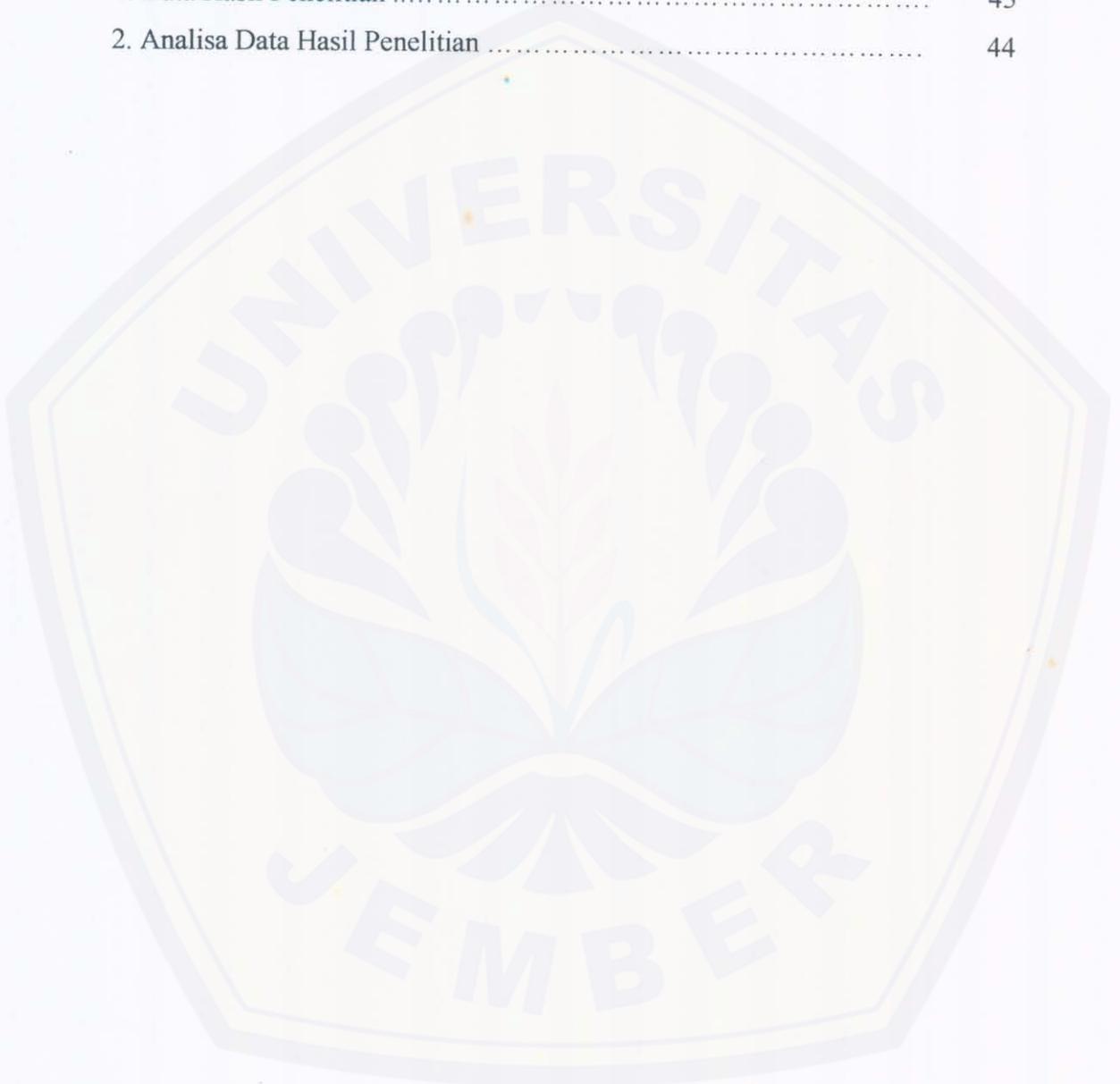


DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Skema Pengaruh PGE <sub>2</sub> Terhadap Osteoklas dan Osteoblas .....	12
2. Osteoblas Dalam Osifikasi Intramembranosa .....	15
3. Mikograf Elektron Sebagian Osteoblas .....	15
4. Tahap Awal Osifikasi Endokondral .....	17
5. Alat-alat yang Digunakan Dalam Penelitian.....	21
6. Diagram Batang Perbedaan Jumlah Osteoblas pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan .....	28
7. Diagram Batang Rerata Jumlah Osteoblas .....	28
8. Foto Sediaan Jaringan Tulang Mandibula Mencit <i>BALB-C</i> (Kontrol).....	32
9. Foto Sediaan Jaringan Tulang Mandibula Mencit <i>BALB-C</i> (Perlakuan) .....	33

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Data Hasil Penelitian .....	43
2. Analisa Data Hasil Penelitian .....	44



RINGKASAN

**Firdiyanti Oktaviani (991610101092), Pengaruh Pemberian Estrogen (*estradiol valerat*) Per Oral Terhadap Jumlah Osteoblas Pada Sediaan Jaringan Tulang Mandibula Mencit *BALB-C* Betina, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Dosen Pembimbing: Prof. dr. Soenarjo (DPU) dan drg. IDA. Ratna Dewanti, MSi (DPA).**

Kontrasepsi hormonal oral merupakan salah satu cara yang banyak dipakai oleh para akseptor Keluarga Berencana sebagai alat kontrasepsi karena harganya lebih murah serta mudah didapat. Selain itu, secara teoritis aktivitas kontrasepsi hormonal mencapai hampir 100%. Salah satu kandungan yang terdapat dalam kontrasepsi hormonal adalah estrogen yang mempunyai khasiat dengan jalan mempengaruhi ovulasi. Estrogen juga dapat mempengaruhi tulang secara kompleks dan secara umum adalah merangsang pembentukan tulang. Namun demikian ada teori yang menyebutkan bahwa estrogen menghambat pembentukan tulang. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian estrogen (*estradiol valerat*) secara per oral terhadap jumlah osteoblas pada tulang mandibula mencit *BALB-C* betina.

Pada penelitian ini digunakan 14 ekor mencit yang dibagi menjadi 2 kelompok dimana masing-masing kelompok membutuhkan 7 ekor mencit. Kelompok I (kelompok kontrol) diberi makan dan minum standar. Sedangkan kelompok II (kelompok perlakuan) diberi makan dan minum standar serta estradiol valerat per oral 0,005 mg/20 gr BB. Setelah 5 minggu dilakukan pengambilan jaringan yang dilanjutkan dengan pembuatan sediaan jaringan. Kemudian dengan menggunakan lensa obyektif yang sesuai pada mikroskop cahaya binokuler (perbesaran 1000x) dilakukan penghitungan jumlah rata-rata osteoblas setiap mm permukaan tulang.

Data penelitian ini kemudian diuji menggunakan uji T dengan derajat kemaknaan 95%, dimana terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,005$ ) antara kedua kelompok sampel terhadap jumlah osteoblas.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian estrogen (*estradiol valerat*) per oral dapat menurunkan jumlah osteoblas pada jaringan tulang mandibula mencit *BALB-C* betina.





## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Permasalahan

Keluarga Berencana telah menjadi program nasional sejak tahun 1969 dalam mengatasi jumlah penduduk di Indonesia karena program Keluarga Berencana dinilai sangat berhasil diantara program serupa yang dilakukan di negara-negara yang sedang berkembang (Kusumarini, 1992:275).

Berbagai macam program Keluarga Berencana yang ada, kontrasepsi hormonal oral merupakan salah satu cara yang banyak dipakai oleh para akseptor karena harganya lebih murah serta mudah didapat. Selain itu, secara teoritis aktivitas kontrasepsi hormonal mencapai hampir 100 % (99,98-100 %); meskipun belum dapat dikatakan 100 % aman, penerimaan para akseptor KB cukup tinggi. Diperkirakan sekarang ini lebih dari 60 juta wanita di dunia menggunakan kontrasepsi oral dan lebih dari 10 juta menggunakan sediaan suntikan dan implantasi (Ganiswara, 1999:451).

Ada 3 macam bentuk sediaan dari kontrasepsi hormonal yaitu kontrasepsi oral, kontrasepsi suntikan dan kontrasepsi implant. Di Indonesia dikenal 4 tipe kontrasepsi oral, yaitu tipe kombinasi, tipe sekuensial, pil mini dan pil pasca sanggama (*morning after pill*). Tetapi yang paling banyak digunakan sampai saat ini adalah tipe kombinasi dan pil mini (Ganiswara, 1999:451). Pada pil kombinasi, dalam satu pil terdapat baik estrogen maupun progestin sintetik (Prawirohardjo, 1994:921).

Kalwarf dalam Kusumarini (1992:275) menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada "Gingival Index" pada peserta KB pil dibandingkan dengan kontrol, karena mungkin disebabkan pengaruh pengaruh hormon progesteron dan estrogen yang terdapat dalam pil KB.

Namun ada juga penelitian lain yang menunjukkan bahwa pemakaian pil KB tidak berpengaruh terhadap kesehatan gingiva dan jaringan periodontal. Hal ini sesuai dengan penelitian Chumaeroh dalam Kusumarini (1992:275) dimana didapatkan tidak adanya perbedaan yang bermakna pada kesehatan gingiva dan

jaringan periodontal antara peserta KB pil kombinasi estrogen-progesteron dengan kontrol.

Estrogen yang terkandung dalam pil KB penting untuk perkembangan seksual wanita normal, lonjakan pertumbuhan pada masa pubertas dan pengobatan dan berbagai kelainan ginekologi (Katzung, 1995:257). Estrogen juga mempunyai khasiat dengan jalan mempengaruhi ovulasi, perjalanan ovum atau yang terpenting adalah untuk kontrasepsi (Katzung, 1999:257).

Penggunaan kontrasepsi hormonal ini belum dapat dikatakan 100 % aman karena masih terdapat efek – efek samping sehubungan dengan penggunaannya. Efek samping dari kontrasepsi hormonal bervariasi mulai dari yang ringan seperti mual, mastalgia, pendarahan antar haid, sakit kepala ringan, dan lain – lain sampai dengan yang berat seperti amenore, hiperpigmentasi kulit, gangguan metabolisme, dan masih banyak lagi (Ganiswarna, 1999:454). Pemakaian kontrasepsi hormonal juga mengakibatkan timbulnya kelainan – kelainan di rongga mulut seperti gingivitis, hiperplasi gingiva, efek di tulang serta jaringan periodontal yang lain (Lehner, 1995:46-49). Di antara efek samping tersebut, efek pada tulang nampaknya menarik untuk diteliti khususnya osteoblas yang berperan penting dalam pembentukan tulang.

Dalam kehidupan manusia, tulang mempunyai arti yang sangat penting dimana salah satu fungsi dari tulang adalah sebagai kerangka atau skeleton yang membentuk tubuh manusia sehingga manusia dapat tegak dan menyeimbangkan tubuh. Dalam bidang Kedokteran Gigi, tulang juga mempunyai arti yang sangat penting, terutama tulang rahang sebagai jaringan pendukung gigi (Rahardja, 2002: 373).

Terdapat 3 jenis sel dalam tulang yaitu osteoblas dan osteosit yang berperan pada pembentukan komponen organik dari matrik; serta osteoklas yang berperan pada resorpsi dan pembentukan kembali jaringan tulang. Dalam melakukan aktivitasnya, ketiga sel tulang tersebut dipengaruhi oleh hormon-hormon yang mengatur struktur tulang dimana salah satunya adalah estrogen (Junqueira, 1997:152).

Estrogen mempengaruhi tulang secara kompleks, dan secara umum adalah perangsang pembentukan tulang. Namun demikian ada teori yang menyebutkan bahwa estrogen menghambat pembentukan tulang. Estrogen mempengaruhi saatnya muncul dan pusat perkembangan ossifikasi dan mempercepat proses penutupan epifisis (Junquiera, dkk., 1997:152). Sedangkan efek estrogen terhadap osteoblas adalah meningkatkan aktivitas osteoblastik. Sehingga pada pubertas bila wanita memasuki masa reproduksi, kecepatan tingginya menjadi cepat selama beberapa tahun (Guyton, 1996:746). Sedangkan penghambatan pembentukan tulang diduga terjadi oleh karena estrogen dapat memicu peningkatan prostaglandin E<sub>2</sub> (Kusumarini, 1992:275).

Estrogen adalah suatu steroid yang disintesis dari kolesterol. Estrogen yang muncul secara alamiah memiliki aktivitas yang rendah bila diberikan secara per oral (Ganong, 1995:422). Berbagai perubahan kimiawi telah dihasilkan dari estrogen alami dengan tujuan untuk meningkatkan efektivitas dari estrogen oral dan salah satunya adalah estradiol valerat yang merupakan turunan etinil dari estradiol (Katzung, 1989:614).

Pada penelitian ini digunakan hewan coba mencit karena mencit mempunyai sistem enzim yang aktif dalam metabolisme, khususnya sistem hidroksilasi, sehingga estrogen hampir lengkap dimetabolisme oleh hati (Martin, 1987:640).

Menurut penelitian Glickman dan Shklar dalam Heasman (1992:135) terjadi peningkatan sel-sel membran periodontal pada mencit setelah diberi estrogen dengan cara disuntik secara subkutan selama 5 minggu, meskipun setelah 10 minggu kandungan sel-sel dan kolagen yang terdapat pada periodontium mengalami penurunan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti ingin meneliti tentang pengaruh pemberian estrogen (*estradiol valerat*) terhadap jumlah osteoblas pada jaringan tulang mandibula mencit.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian estrogen (*estradiol valerat*) per oral berpengaruh terhadap jumlah osteoblas pada sediaan jaringan tulang mandibula mencit *BALB-C* betina?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian estrogen (*estradiol valerat*) per oral terhadap jumlah osteoblas pada jaringan tulang mandibula mencit *BALB-C* betina.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Menghitung jumlah osteoblas pada sediaan jaringan tulang mandibula mencit *BALB-C* betina yang diberi estrogen (*estradiol valerat*) per oral.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian estrogen (*estradiol valerat*) per oral terhadap jumlah osteoblas pada sediaan jaringan tulang mandibula mencit *BALB-C* betina, serta dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.



## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kontrasepsi Hormonal

#### 2.1.1 Pengertian Kontrasepsi

Kontrasepsi adalah pencegahan konsepsi atau pencegahan kehamilan. Untuk mencapai tujuan tersebut, berbagai cara dilakukan, antara lain penggunaan obat per oral, suntikan, atau intra vaginal; penggunaan alat dalam saluran reproduksi (kondom, alat kontrasepsi dalam rahim yang disingkat dengan AKDR); operasi (tubektomi, vasektomi); atau dengan obat topikal intra vaginal yang bersifat spermisid (Ganiswarna, 1999:451).

#### 2.1.2 Macam-macam Kontrasepsi Hormonal

Ada beberapa macam kontrasepsi hormonal yang umumnya digunakan di Indonesia :

##### 1. Kontrasepsi Oral

Dikenal 4 tipe kontrasepsi oral, yaitu tipe kombinasi, tipe sekuensial, pil mini, dan pil pasca sanggama (*morning after pill*). Tetapi yang banyak digunakan sampai saat ini adalah tipe kombinasi dan pil mini.

##### 2. Kontrasepsi Suntikan

Saat ini terdapat dua macam kontrasepsi suntikan, yaitu golongan progestin dan golongan campuran estrogen propionat. Suntikan mulai diberikan pada hari ke-3 sampai ke-5 pasca persalinan, segera setelah keguguran, atau pada interval lima hari haid. Kedua jenis hormon tersebut disuntikkan secara intra muskular dalam daerah *glutaeus maximus* atau deltoid (Mansjoer dkk., 1999:363)

Kontrasepsi suntikan yang banyak digunakan adalah medroksi progesteron asetat 150 mg dalam bentuk depo dan nor etidron enentat 200 mg. Kedua jenis suntikan ini diberikan pada hari ke-5 perdarahan haid, secara intra muskular dan harus cukup dalam.

### 3. Kontrasepsi Implantasi

Pada kontrasepsi implan yang tersedia ditanam secara sub kutan di lengan kiri dan dapat digunakan untuk 3 dan 5 tahun. Rata-rata implan akan mengeluarkan 30  $\mu\text{g}$ / hari zat aktifnya. Setelah habis masa kerjanya implan tersebut harus dikeluarkan dari tubuh (Ganiswarna, 1999:452).

Dari semua alat kontrasepsi hormonal tersebut di atas, kontrasepsi oral paling banyak digunakan terutama tipe kombinasi dan pil mini. Karena tipe inilah yang dianggap mempunyai efektivitas paling tinggi (Ganiswarna, 1999:451).

#### 2.1.3 Mekanisme Kerja Sediaan Pil

Penggunaan sediaan pil kombinasi atau sekuensial yang dimulai pada hari ke-5 siklus haid meniadakan puncak *follicle stimulating hormon* (FSH) dan *luteinizing hormon* (LH) pada pertengahan siklus. Penurunan kadar gonadotropin ini menyebabkan hambatan ovulasi. Kelemahan sediaan sekuensial ialah bahwa kadang-kadang obat ini justru merangsang sekresi LH sehingga ovulasi masih dapat terjadi. Penggunaan preparat yang mengandung progesteron atau progestin saja, tidak selalu menghambat ovulasi. Senyawa ini terutama mengubah jumlah dan konsistensi mukus kelenjar serviks sedemikian rupa sehingga menghambat masuknya sperma (Ganiswarna, 1999:452).

Alasan utama penggunaan estrogen sintetik dan progesteron sintetik adalah hormon alami hampir seluruhnya akan dimetabolisme oleh hati dalam waktu singkat sesudah diabsorpsi oleh saluran cerna kelompok dalam sirkulasi hati. Sedangkan hormon sintetik dapat bertahan terhadap kecenderungan perusakan oleh hati, sehingga memungkinkan hormon tersebut diberikan secara per oral (Guyton dan Hall, 1995:1301).

#### 2.1.4 Kegunaan Klinik

Kontrasepsi hormonal bekerja melalui suatu gabungan efek termasuk hambatan ovulasi (efek primer) dan efek terhadap tuba uterina dan endometrium yang menurunkan kemungkinan fertilisasi dan implantasi.

Manfaat terpenting dari senyawa-senyawa estrogen dan progestin adalah pencegahan kehamilan. Telah tersedia banyak preparat yang dikemas untuk memberi kemudahan dalam pemakaiannya. Bila obat-obat ini digunakan sesuai

petunjuk, maka risiko terjadi konsepsi diperkirakan sekitar 0,5 – 1 per tahun wanita (Greenspan dan Baxter, 2000:603).

### **2.1.5 Efek Samping Kontrasepsi Hormonal**

Efek samping kontrasepsi hormonal bervariasi dari yang ringan sampai yang berat. Reaksi ringan meliputi mual, mialgia, perdarahan antar haid, sakit kepala ringan, perubahan berat badan, dan udem. Umumnya pada keadaan tersebut obat tidak perlu dihentikan, kecuali bila hal ini dirasakan sangat mengganggu (Ganiswarna, 1999:454).

Sedangkan reaksi yang berat adalah tromboemboli, yang mungkin terjadi karena peningkatan aktivitas faktor-faktor pembekuan, atau juga mungkin karena pengaruh vaskuler secara langsung. Komplikasi tersebut dikurangi oleh pemakaian pil yang mengandung estrogen dosis rendah (Wiknjosastro dkk., 1999:919-920).

Manifestasi oral mirip dengan perubahan yang terjadi pada kehamilan. Gejala klinis yang paling sering dijumpai adalah pengaruhnya pada vaskularisasi gingiva. Marginal dan interdental gingiva tampak odem. Tampak *pits* pada penekanan, halus, lunak, berwarna merah terang, mudah berdarah, dan sakit. Beberapa studi menunjukkan adanya perubahan pada jaringan gingiva (Pannel, 1997; Das, 1971; Lindhe, 1968; Holmes, 1997; Brooks, 1978 dalam Dewanti, 2001:4).

## **2.2 Hormon Estrogen**

### **2.2.1 Definisi Hormon**

Menurut Ganiswarna (1999:410) hormon ialah zat aktif yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin, yang masuk ke dalam peredaran darah untuk mempengaruhi jaringan secara spesifik yang terletak jauh dari tempat hormon tersebut dihasilkan.

Menurut Martin dkk. dalam Dewanti (2001:4) berdasarkan struktur kimianya hormon digolongkan menjadi amino aromatik dan asam lemak. Hormon steroid dibagi menjadi dua golongan yaitu hormon adrenokortikoid dan

mineralkortikoid, sedang seks hormon dibagi menjadi empat kelompok yaitu androgen, estrogen, progesterin dan obat kontrasepsi.

Hormon estrogen termasuk hormon steroid kelamin, karena memiliki struktur kimia berintikan steroid dan secara fisiologik sebagian besar diproduksi oleh kelenjar endokrin sistem reproduksi. Estrogen endogen pada manusia terdiri dari estradiol, estriol dan estron. Sekresi estradiol paling banyak dan potensi estrogeniknya juga paling kuat (Ganiswarna, 1994:451).

Esteroid adalah produk utama ovarium, walaupun sejumlah estron diproduksi di dalam hati dari estradiol atau terbentuk dalam jaringan perifer dari androstenedion dan androgen lain (Martin dkk. dalam Dewanti, 2001:4).

Menurut Siswandono dan Soekardjo (2000:440-441) berdasarkan sumbernya estrogen dibagi menjadi beberapa kelompok sebagai berikut.

- a. Estrogen steroid.
  1. Estrogen alami. Contoh: estradiol, estriol dan estron.
  2. Estrogen teresterifikasi. Contoh: estradiol benzoat, estradiol dipropionat, estradiol valerat, estradiol sipionat dan estradiol enantat.
  3. Estrogen terkonjugasi. Contoh: senyawa estrogen terkonjugasi.
  4. Turunan sintetik. Contoh: asam doisinolat, etinilestradiol, mestranol dan kuinestrol.
- b. Estrogen non steroid (estrogen sintetik). Contoh : benzestrol, dienestrol, dietilbestrol, heksestrol, klorotrainisen dan metalenestril.

### 2.2.2 Kimia, Biosintesis, dan Metabolisme Estrogen

Estrogen yang muncul secara alamiah merupakan steroid yang tidak mempunyai gugus metil angular yang melekat ke posisi 10 atau konfigurasi  $\alpha^4 - 3$  keto dalam cincin  $\alpha$ . Estrogen disekresi oleh sel teka interna dan granulosa folikel ovarium, oleh korpus luteum, oleh plasenta dan dalam jumlah kecil oleh korteks adrenal dan testis. Estrogen juga dibentuk oleh aromatisasi androstenedion dalam sirkulasi (Ganong, 1999:418).

Sel teka interna mempunyai banyak reseptor LH dan LH bekerja melalui AMP siklik untuk meningkatkan perubahan kolesterol ke androstenedion.

Sejumlah androstenedion diubah ke estradiol yang memasuki sirkulasi. Sel teka interna juga memberikan androstenedion ke sel granulosa. Sel granulosa hanya membuat estradiol bila diberikan bersama androgen. Sel granulosa memiliki banyak reseptor FSH dan FSH memfasilitasi sekresi estradiolnya dengan bekerja melalui AMP siklik untuk meningkatkan aktivitas aromatase di dalam sel (Ganong, 1999:418).

Tiga persen estradiol yang bersirkulasi bebas dan sisanya diikat ke protein: 60% ke albumin dan 37% ke globulin pengikat steroid gonad (GBG = gonadal steroid-binding globulin) yang mengikat testosteron (Ganong, 1999:419).

Menurut Ganong (1999:419) di dalam hati, estrogen dioksidasi atau diubah ke konjugat glukoronida dan sulfat. Jumlah cukup besar diskresi di dalam empedu dan direabsorpsi ke dalam aliran darah (sirkulasi enterohepatik).

### **2.2.3 Mekanisme Kerja Hormon Estrogen**

Reseptor estrogen berupa protein telah ditemukan di jaringan target yaitu di 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 ditranslokasi ke inti sel dan berikatan dengan kromatin. Ikatan ini memacu inti sintesis mRNA dan beberapa protein spesifik lain. Beberapa jam kemudian, terjadi sintesis RNA dan protein lebih banyak, dan pada tahap lebih lanjut terjadi stimulasi sintesis DNA (Ganiswarna, 1999:442).

Sintesis protein oleh estrogen ini dihambat oleh penghambat sintesis RNA (daktomisin), atau penghambat sintesis protein (sikloheksimid). Penggabungan estrogen dengan reseptornya dihambat oleh golongan antiestrogen (Ganiswarna, 1999:442).

### **2.2.4 Kegunaan Klinik Hormon Estrogen**

Estrogen biasa digunakan dewasa ini. Meskipun paling luas digunakan sebagai zat kontraseptif kimia untuk wanita, senyawa ini juga menunjukkan pada berbagai keadaan fisiologis dan penyakit (Wilson dan Gisvold's, 1982:683-702). Estrogen juga telah banyak dipakai untuk terapi pengganti pada pasien yang

kekurangan estrogen. Kekurangan estrogen dapat karena kegagalan primer perkembangan ovarium, kastrasi atau menopause (Katzung, 1995:554).

Estrogen banyak digunakan sebagai terapi hormonal pada pascamenopause dan sebagai penghambat ovulasi untuk kontrasepsi (Ganiswarna, 1995:451-455).

Estrogen juga digunakan untuk pengobatan hipogonadisme primer yang biasanya dimulai pada umur 11 – 13 tahun untuk merangsang perkembangan sifat seks sekunder dan haid, untuk merangsang pertumbuhan yang optimum dan untuk menghindarkan akibat psikologi karena pubertas yang terlambat (Katzung, 1989:554)

Kegunaan lain dari estrogen adalah untuk menekan ovulasi pada pasien dismenore yang sukar diatasi atau bila penekanan fungsi ovarium digunakan dalam pengobatan hirsutisme dan amenore karena sekresi androgen berlebihan pada ovarium serta untuk menghentikan perdarahan uterus berlebihan karena hiperplasi endometrium (Katzung, 1989:555).

Dari berbagai kegunaan klinik estrogen yang ada, kegunaan terpenting dari estrogen adalah untuk kontrasepsi (Katzung, 1995:257).

### **2.2.5 Estradiol Valerat**

Estrogen yang muncul secara alamiah memiliki aktivitas yang rendah bila diberikan secara per oral (Ganong, 1995:422). Berbagai perubahan kimiawi telah dihasilkan dari estrogen alami dengan tujuan untuk meningkatkan efektivitas dari estrogen oral dan salah satunya adalah estradiol valerat yang merupakan turunan etinil dari estradiol. *Estradiol valerat* merupakan estrogen kuat dan relatif aktif bila diberikan per oral, karena tahan terhadap metabolisme hati (Katzung, 1989:614).

Menurut Winotopradjoko dkk. (2002:190) *progynova* berisi *estradiol valerat* yang merupakan derivat dari estrogen steroid yang digunakan pada pemakaian secara oral. Hampir semua estrogen diabsorbsi melalui saluran cerna dan kulit. Absorbsinya melalui kulit cukup baik sehingga sering menyebabkan efek sistemik. Hal ini terlihat sebagai ginekomastia pada pria yang bekerja mengolah estrogen di pabrik tanpa sarung tangan.

*Progynova* mengandung *estradiol valerat* 1 mg/ tablet dan 2 mg/ tablet yang merupakan estrogen teresterifikasi (Lukmanto, 1986:1309). Tablet estradiol mengandung partikel halus, bahan partikelnya lebih kecil, permukaannya menjadi lebih luas sehingga absorpsinya lebih baik (Ganiswarna, 1995:451-455).

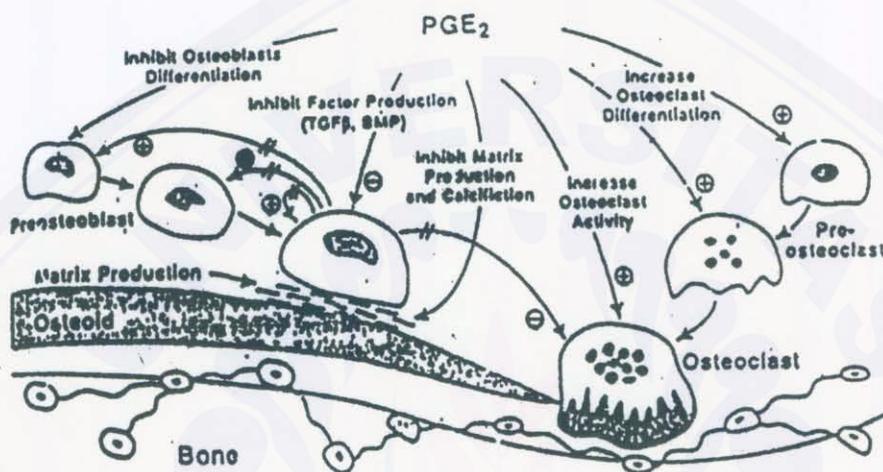
Kecepatan ekskresi melalui urin setelah estrogen per oral dan intra vena diberikan hampir sama, hal ini menunjukkan bahwa absorpsi secara per oral cepat dan lengkap. Ekskresi estrogen ini melalui urin ditemukan dalam bentuk konjugasi dengan asam sulfat atau glukoronat. Masa kerja lebih panjang dan dapat diberikan satu kali sehari karena metabolisme estrogen sintetik ini di hepar dan di jaringan lain jauh lebih lambat daripada estrogen alami (Ganiswarna, 1995:443).

### **2.3 Pengaruh Estrogen Terhadap Tulang**

Estrogen diduga berpengaruh langsung terhadap metabolisme tulang. Berkurangnya estrogen akan meningkatkan resorpsi tulang (Ranakusuma, 1992:142-143). Estrogen mempengaruhi metabolisme tulang oleh efeknya atas pembentukan matriks tulang (Baron, 1884:192-210). Estrogen menyebabkan peningkatan aktivitas osteoblastik. Sehingga pada pubertas, bila wanita memasuki masa reproduksi, kecepatan tingginya menjadi cepat selama beberapa tahun. Tetapi estrogen mempunyai efek kuat lain pada pertumbuhan rangka: estrogen menyebabkan penyatuan epifisis yang dini dengan batang tulang panjang (Guyton, 1990:746). Bila terdapat defisiensi estrogen, produk matriks tulang berkurang dan kadang-kadang ini dapat dibalikkan arahnya oleh terapi penggantian yang sepadan (Baron, 1984:192-210).

Estrogen juga dapat menurunkan resorpsi tulang dengan menghambat osteoblas dan meningkatkan pelepasan TGF oleh osteoblas (Roeslan, 1997:746). Estrogen dapat mencegah atau memperlambat kehilangan kalsium tulang pada wanita pasca mati haid. Efeknya melibatkan penghambat stimulator resorpsi tulang oleh hormon paratiroid. Sesudah menopause, hampir tidak ada estrogen yang disekresi oleh ovarium. Kekurangan estrogen ini menyebabkan berkurangnya aktivitas osteoblastik pada tulang, berkurangnya matriks tulang, dan berkurangnya deposit kalsium dan fosfat tulang. Keadaan ini menyebabkan

kepadatan tulang berkurang atau yang disebut dengan osteoporosis. Osteoporosis ini dapat sangat melemahkan tulang dan menyebabkan fraktur tulang, khususnya fraktur tulang belakang, maka banyak wanita pasca menopause mendapat perawatan secara profilaksis dengan estrogen pengganti (Guyton,1997: 1291-1292).



**Gambar 1.** Skema Pengaruh PGE<sub>2</sub> terhadap Osteoklas dan Osteoblas.

Keterangan : PGE<sub>2</sub> menghambat osteoblas dan merangsang osteoklas. Faktor tersebut menurunkan diferensiasi osteoblas dan meningkatkan proliferasi dan kemampuan osteoklas untuk mensintesis matriks ekstraseluler.

Sumber : Schwartz dkk. dalam Rahmawati dkk., 2002:13 (fotokopi sesuai dengan aslinya).

Penyebab utama berkurangnya tulang setelah menopause adalah defisiensi estrogen dan pemberian estrogen dapat menghentikan perkembangan penyakit. IL-6 meningkatkan aktivitas osteoklas dan estrogen mengurangi aktivitas osteoklas dengan menghambat pembentukan IL-6 (Ganong, 1998:318). Menurut Cohen-Solal dkk., dan Pacifici dalam Reinhardt (1999:823-827) sel monosit darah tepi dari wanita yang baru mengalami post menopause (5 – 7 tahun) menunjukkan peningkatan secara spontan lipopolisakarida yang menstimulasi produksi IL-1, TNF, dan IL-6, yang mana jumlah produksi ini menurun saat diterapi estrogen.

Interleukin merupakan sitokin yang telah diubah namanya sesuai dengan peranannya dalam komunikasi antara leukosit. IL-1 memiliki efek berlawanan

yang kompleks dan nyata pada pembentukan tulang. Berbagai kejadian menunjukkan pentingnya peranan IL-1 dalam proliferasi dan diferensiasi osteoblas dimana sel-sel osteoblas akan memproduksi IL- $\alpha$  dan IL- $\beta$ . Pembentukan sel-sel osteoblas akan mempengaruhi reseptor IL-1 dengan ukuran molekul 70-80 kDa. Dengan demikian, hal tersebut memperlihatkan bahwa IL-1 merupakan sitokin pengatur autokrin bagi osteoblas sehingga IL-1 dapat mempengaruhi pembentukan tulang baik secara langsung maupun tidak langsung (Soekanto, 1999:53).

IL-1 yang terdapat dalam dua bentuk mempunyai berbagai macam aktivitas. Aksi IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  pada jaringan non limfoid antara lain osteoklas, memiliki efek yaitu meningkatkan kolagenase, osteoblas, alkaline fosfatase, dan resorpsi tulang (Roeslan, 2002:69). IL-1 juga menstimulasi produksi IL-6 yang merupakan suatu multifungsional sitokin (Morishita dkk., 1999:757-760).

IL-6 adalah sitokin multifungsional yang diduga berperan dalam pengaturan destruksi jaringan termasuk jaringan tulang. IL-6 diproduksi oleh banyak tipe-tipe sel termasuk limfosit B, monosit, makrofag, keratinosit, sel endotelial dan fibroblas (Irwin dkk., 2002:741-747).

## 2.4 Tulang

Tulang merupakan jaringan yang paling kompleks dan keras merupakan kerangka atau skeleton yang membentuk tubuh, melindungi organ vital, menegakkan dan menyeimbangkan tubuh juga merupakan tabung kimiawi, dimana darah dibentuk, dan juga sebagai gudang kalsium mineral yang mensuplai darah pada waktu diperlukan (Waluyo dan Wahyuni, 1998:1).

Tulang adalah bentuk khusus jaringan ikat yang tersusun oleh kristal-kristal mikroskopik fosfat kalsium, terutama hidroksiapatit, di dalam matriks kolagen. Organ ini melindungi organ-organ vital dan menunjang beban terhadap gaya tarik bumi (Ganong, 1999:378).

Tulang adalah jaringan ikat khusus yang terdiri atas materi intersel yang mengapur, yaitu matriks tulang dan 3 jenis sel: osteosit, yang terdapat dalam rongga (lakuna) di dalam matriks; osteoblas, yang membentuk komponen organik

dari matriks; dan osteoklas, yang merupakan sel raksasa berinti banyak yang berperan pada resorpsi dan pembentukan kembali jaringan tulang (Junqueira, 1997:136).

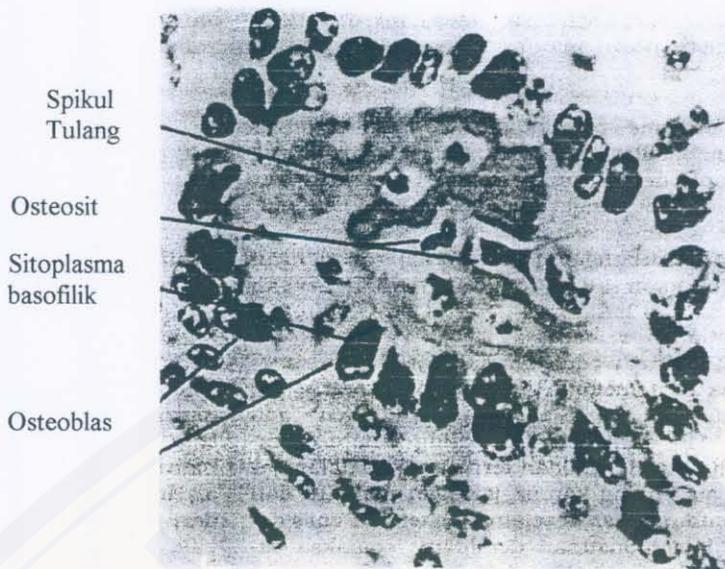
Menurut Bajpai (1991:15) tulang terdiri atas sel-sel tulang yakni sebagai berikut :

- 1) osteoblas,
- 2) osteosit,
- 3) osteoklas.

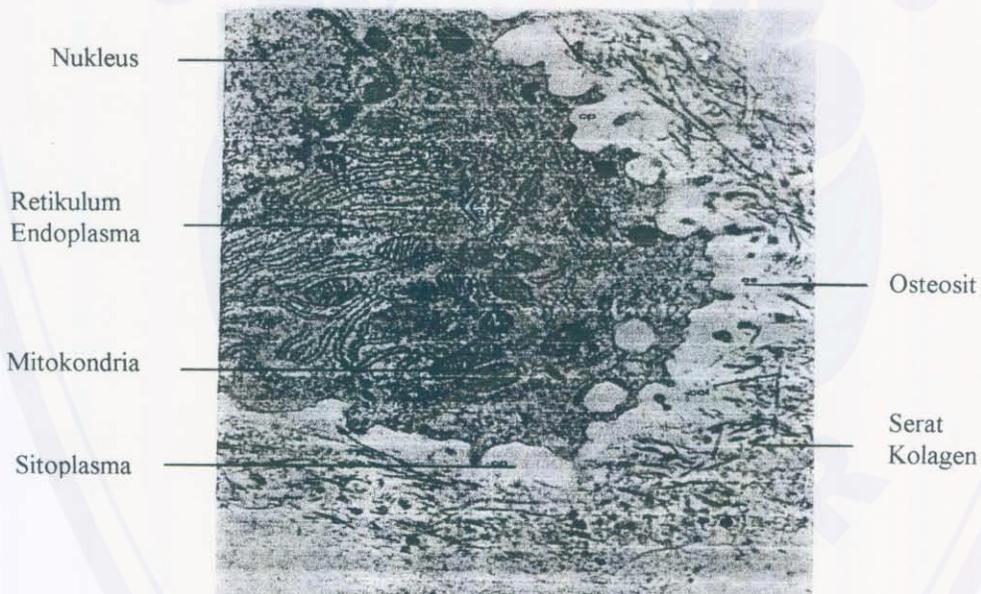
Sel-sel tulang merupakan jaringan ikat khusus yang diturunkan dari sel-sel mesensim, yang terdapat banyak dengan adanya peningkatan suplai darah dan membentuk sel-sel osteogenik dan osteoprogenitor. Sel-sel ini ditransformasikan menjadi osteoblas dan osteosit. Osteoblas merupakan sel-sel tulang muda, osteosit merupakan sel-sel matang pembentuk tulang sedangkan osteoklas merupakan turunan dari sel-sel mesensim yang lain.

#### **2.4.1 Osteoblas**

Osteoblas merupakan sel-sel yang gemuk, berbentuk kubus atau trapesium dengan adanya tonjolan-tonjolan kecil. Merupakan sel-sel aktif dengan nukleus yang permukaannya terbuka, kaya akan endoplasmik retikulum serta ribosom-ribosom sitoplasmanya berbentuk basofilik (Bajpai, 1991:15). Intinya besar dan biasanya mempunyai satu anak inti (Leeson dkk., 1996:142). Osteoblas, terutama terletak pada permukaan jaringan tulang, berdampingan, seperti pada epitel selapis (Junqueira, 1997:136). Gambar osteoblas dapat dilihat pada gambar 1 dan gambar 2 di halaman berikut.



**Gambar 2.** Osteoblas dalam Osifikasi Intramembranosa  
 Sumber: Cormack, 1994:355 (fotokopi sesuai dengan aslinya).



**Gambar 3.** Mikrograf Elektron Sebagian Osteoblas  
 Sumber: Cormack, 1994:365 (fotokopi sesuai dengan aslinya).

Osteoblas berhubungan dengan pembentukan tulang dan ditemukan pada permukaan tulang, yaitu tempat ditambakkannya matriks tulang (Leeson dkk., 1996:142). Peran utama osteoblas adalah membuat dan mengeluarkan unsur organik makromolekular matriks tulang. Matriks ini tidak saja diletakkan sekitar

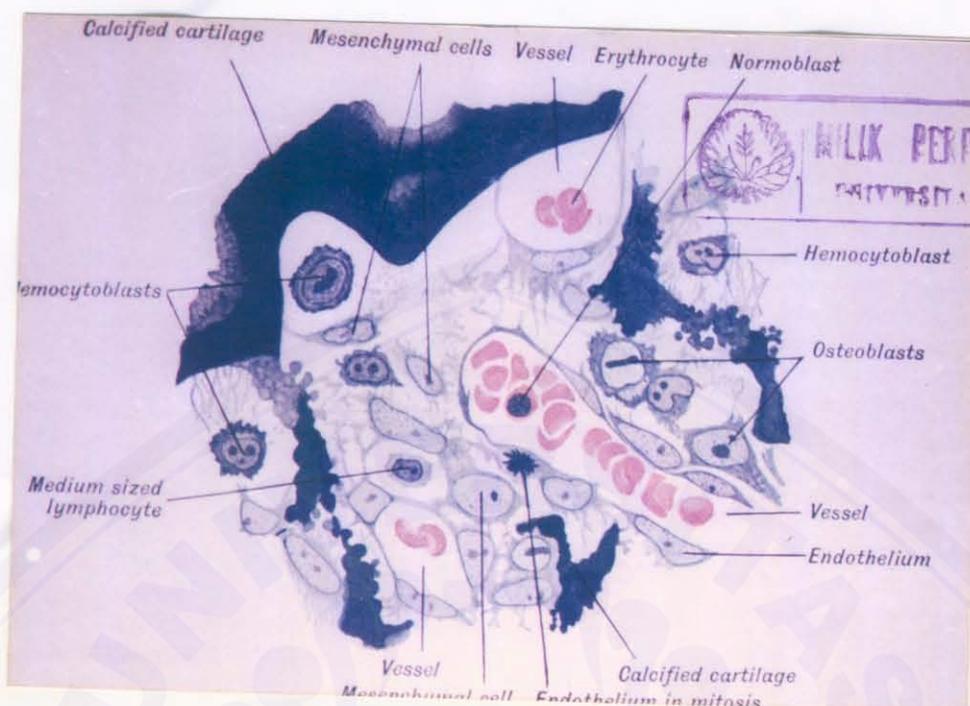
badan selnya namun juga sekitar cabang-cabang sitoplasmanya, menghasilkan terbentuknya kanalikuli. Fungsi osteoblas yang lain adalah keikutsertaannya dalam nukleasi mineral tulang yang hablur (Cormack, 1994:362).

#### **2.4.2 Proses Pembentukan Tulang**

Tulang dibentuk dalam mesenkim (jaringan ikat primitif). Terjadinya melalui 1 dari 2 cara. Mesenkim dapat membentuk model tulang itu berupa tulang rawan hialin yang kemudian diubah menjadi tulang: ini disebut osifikasi intrakartilaginosa (endokondral). Kemungkinan lain adalah mesenkim langsung diubah menjadi tulang dan proses ini dikenal sebagai osifikasi intramembranosa. Semua tulang yang terbentuk bersifat spongiosa, apakah terjadi dalam membran atau dalam tulang rawan (Craigmayle, 1987:164).

Pada proses penulangan intramembranosa, mesenkim yang kaya vaskularisasi dengan sel-sel di pusat membran membentuk sel osteogenik sebagai akibat keadaan vaskular itu (sel mesenkin dikonversi menjadi sel osteogenik). Sel-sel osteogenik berdiferensiasi lanjut menjadi osteoblas. Osteoblas mengeluarkan molekul tropokolagen. Molekul-molekul tropokolagen ini teratur secara seri, membentuk serat-serat kolagen. Osteoblas mulai menghasilkan enzim fosfatase alkali yang mengatur kristal kalsium fosfat (kristal hidroksiapatit) di dalam matriks, pada dan sekitar serat-serat kolagen. Garam-garam tulang didapat dari darah. Osteoblas dikelilingi matriks yang dihasilkannya dan dikonversi menjadi osteosit, yang menghuni lakuna.

Sel-sel osteogenik di sekitar pusat primer terus membelah diri dan membentuk osteoblas-osteoblas. Mereka meletakkan tulang dalam bentuk lamel-lamel. Hasilnya adalah pembentukan osteosit yang dibungkus lamel-lamel konsentris terdiri atas serat-serat kolagen dan substansi dasar dengan kristal apatit. Dengan demikian mereka membentuk lamel-lamel tulang.



**Gambar 4.** Tahap awal Osifikasi Endokondral

Keterangan : Gambar di atas merupakan area potongan kavitas sumsum tulang yang dekat dengan osifikasi endokondral pada tulang panjang manusia yang berukuran 70 mm dan terlihat adanya osteoblas. Pewarnaan Hematoxylin-eosin-azure dan perbesaran 700x.

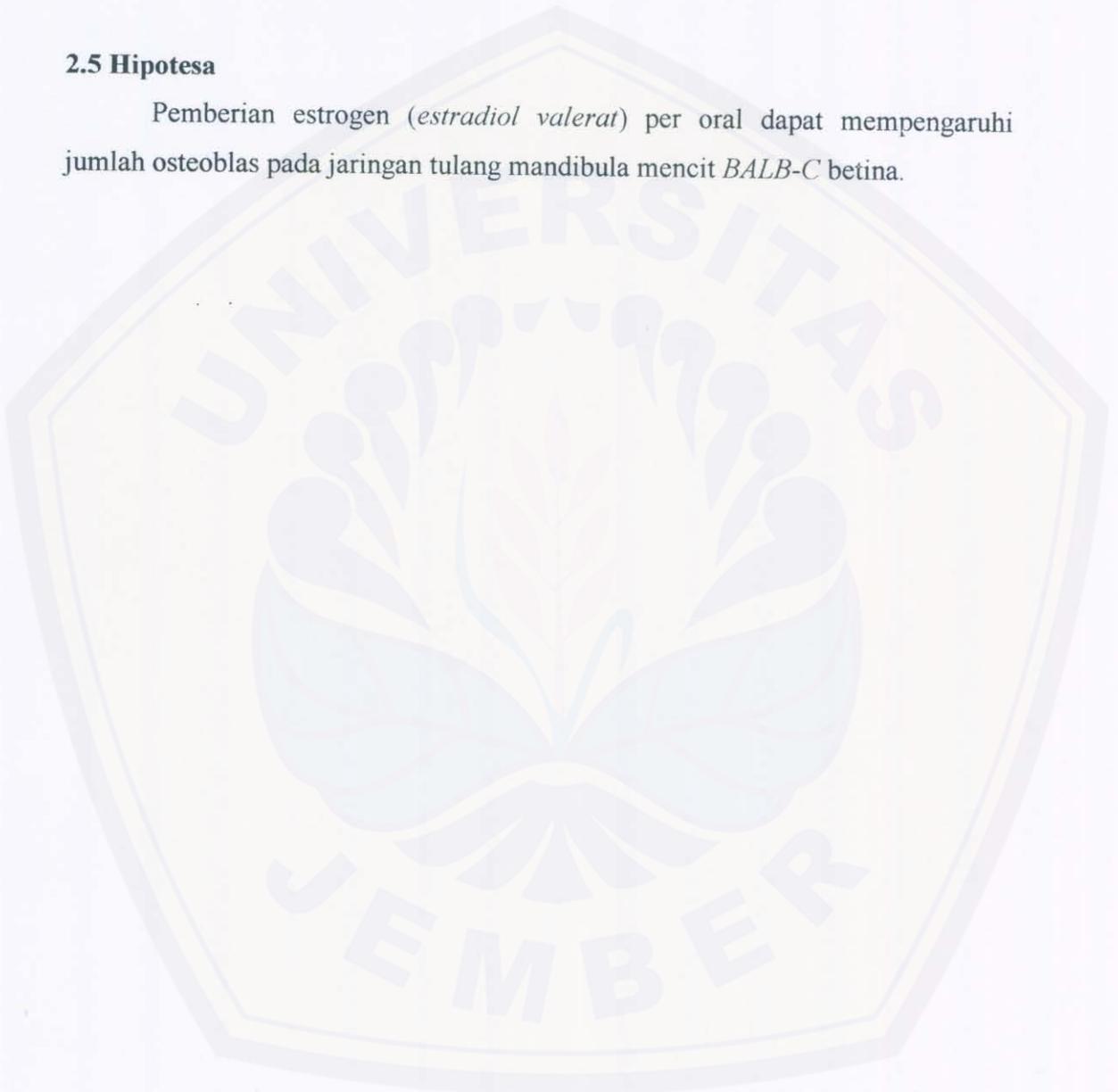
Sumber : Bloom dan Fawcet, 1962:155 (foto reproduksi)

Sedangkan untuk proses penulangan intrakartilaginosa, model tulang dari membran dikonversi menjadi model tulang rawan hialin melalui proses kondrifikasi. Seluruhnya dibungkus perikondrium (membranosa). Terjadi multiplikasi dan hipertrofi sel-sel tulang rawan pada tempat pusat primer pada pusat model. Selanjutnya sekresi fosfatase alkali oleh sel-sel tulang rawan, yang mengapurkan matriks (bukan menulang akibat kurangnya suplai darah); jadi tulang rawan yang mengapur terbentuk di pusat tulang, yang kemudian mengakibatkan matinya sel-sel tulang rawan. Menjadi lebih vaskularnya perikondrium mengakibatkan terbentuknya sel osteogenik dari sel-sel mesenkin lapisan selular, yang hingga kini membentuk sel-sel tulang rawan karena tidak adanya pembuluh darah. Sel-sel osteogenik yang terbentuk itu dikonversi menjadi osteoblas, yang meletakkan tulang berupa sabuk mengelilingi bagian tengah batang model tulang itu. Suatu kuncup periosteum dengan kapiler-kapiler, sel-sel

osteogenik, dan osteoblas menuju ke bagian dalam. Di sini osteoblas menyerbu tulang rawan yang telah mengapur dan meletakkan tulang sesuai cara penulangan intramembranosa, dengan mengeluarkan molekul-molekul tropokolagen dan kristal-kristal apatit (Bajpai, 1989:46-49).

### **2.5 Hipotesa**

Pemberian estrogen (*estradiol valerat*) per oral dapat mempengaruhi jumlah osteoblas pada jaringan tulang mandibula mencit *BALB-C* betina.



### III. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Jenis, Tempat, dan Waktu Penelitian

##### 3.1.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris.

##### 3.1.2 Tempat Penelitian

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

##### 3.1.3 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari-Februari 2003.

#### 3.2 Variabel Penelitian

##### 3.2.1 Variabel Bebas

Estrogen (*estradiol valerat*)

##### 3.2.2 Variabel Terikat

Jumlah osteoblas pada sediaan jaringan tulang mandibula mencit *BALB-C* betina.

##### 3.2.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali adalah sebagai berikut :

- 1) prosedur penelitian,
- 2) jenis estrogen,
- 3) dosis estrogen,
- 4) cara pemberian estrogen

#### 3.3 Jumlah dan Kriteria Sampel

##### 3.3.1 Jumlah Sampel

Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 14 ekor mencit yang dibagi menjadi 2 kelompok, dimana masing-masing kelompok membutuhkan 7 ekor mencit. (Vrefn dkk., 1995:206-210).

### 3.3.2 Kriteria Sampel

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

- 1) mencit *BALB-C* dengan jenis kelamin betina,
- 2) mencit dengan berat badan  $\pm$  20-30 gram,
- 3) usia mencit  $\pm$  1-2 bulan,
- 4) mencit dalam keadaan sehat dan tidak hamil.

### 3.4 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.4.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

- 1) sonde lambung,
- 2) *disposable syringe*
- 3) *scalpel*,
- 4) pinset,
- 5) gunting,
- 6) *ocular micrometer*,
- 7) *cover glass*, mikrotom,
- 8) Bunsen *brander*,
- 9) kaca obyek,
- 10) masker,
- 11) *handschoen*,
- 12) kantung plastik,
- 13) mikroskop binokuler,
- 14) mikrotom,
- 15) oven (gambar 5).

#### 3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

- 1) *estradiol valerat*  
(*progynova*),
- 2) cat *Hematoxilin-Eosin*,
- 3) minyak emersi,
- 4) mencit *BALB-C* betina,
- 5) formalin 10%
- 6) alkohol,
- 7) entelan,
- 8) parafin,
- 9) *meyer egg albumin*,
- 10) air,
- 11) *xylol*.



Gambar 5. Alat-alat yang Digunakan dalam Penelitian.

### 3.5 Konversi Dosis Pemberian Pil KB dari Manusia ke Mencit

Konversi dosis manusia (70 kg) ke mencit (20 gr)	= 0,0026
Dosis estradiol valerat ke manusia per hari	= 2 mg/hari
Dosis estradiol valerat ke mencit	= 0,0026 x 2 mg
	= 0,0052 mg/20 gr BB
	= 0,005 mg/20 gr BB

(Wattimena dkk., 1993:19)

### 3.6 Definisi Operasional

1. Estradiol valerat : derivat dari estrogen steroid yang digunakan pada pemakaian secara per oral.
2. Osteoblas adalah sel-sel yang gemuk, berbentuk kubus atau trapesium dengan adanya tonjolan-tonjolan kecil. Merupakan sel-sel aktif dengan nukleus yang permukaannya terbuka, kaya akan endoplasmik retikulum serta ribosom-ribosom sitoplasmanya basofilik. Jumlah osteoblas dapat dihitung dengan menghitung jumlah rata-rata osteoblas setiap mm permukaan tulang.

### 3.7 Prosedur Penelitian

#### 3.7.1 Tahap Persiapan

1. Mencit diadaptasikan dengan lingkungan selama  $\pm$  1 minggu dan diberi makan standar dan minum.
2. Mempersiapkan estradiol valerat dengan cara, setiap estradiol valerat 20 mg dilarutkan dalam aquades sampai 20 ml. Hasilnya siap diaplikasikan dengan dosis 0,005 mg/20 gr BB.

#### 3.7.2 Tahap Pengelompokan Subyek

Jumlah subyek penelitian sebanyak 14 ekor mencit. Masing-masing membutuhkan 7 ekor mencit sesuai perlakuan, yaitu sebagai berikut.

1. Kelompok I (kelompok kontrol)

7 ekor mencit hanya diberi makan standar dan minum tanpa diberi estrogen (*estradiol valerat*). Setelah 5 minggu diamati dan dihitung jumlah osteoblasnya.

2. Kelompok II (kelompok perlakuan)

7 ekor mencit yang diberi makan dan minum standar serta estrogen (*estradiol valerat*) per oral 0,005 mg/20 gr BB. Setelah 5 minggu diamati dan dihitung jumlah osteoblasnya.

### 3.7.3 Tahap Pemberian Estrogen (*estradiol valerat*)

*Estradiol valerat* diberikan sesuai dengan dosis konversi manusia ke mencit yaitu 0,005 mg/20 gr BB kemudian dilarutkan dalam akuades steril, selanjutnya dimsumkan peroral dengan sondase. Pemberian setiap hari satu kali dalam kurun waktu yang tetap (setiap pukul 09.00-12.00 WIB) selama 5 minggu (Glickman dan Shklar dalam Heasman, 1992:135).

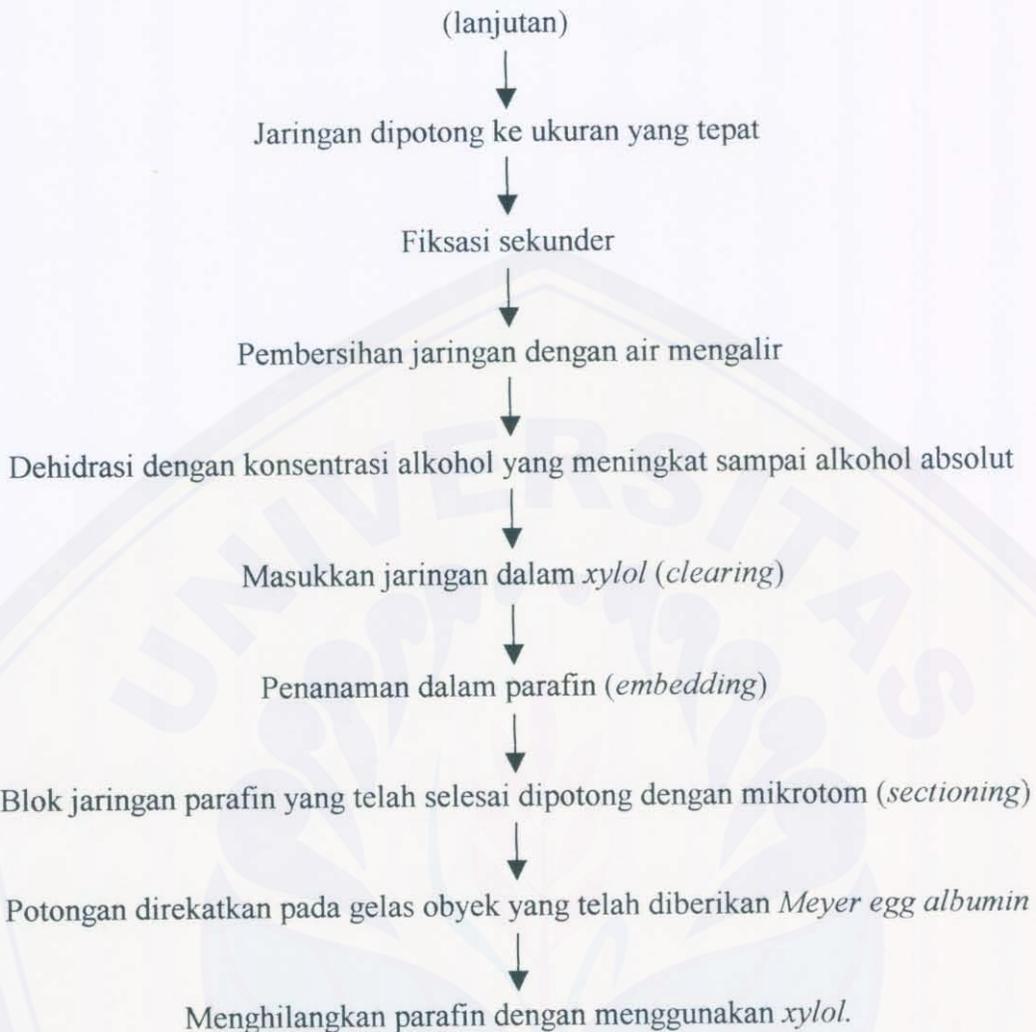
### 3.7.4 Preparasi Jaringan

Hewan coba dikorbankan secara injeksi peritoneal, yang selanjutnya diikuti pengambilan atau pemotongan jaringan tulang mandibula mencit *BALB-C* betina.

### 3.7.5 Tahap Pembuatan Sediaan

Tahapan pembuatan sediaan jaringan tulang mandibula adalah sebagai berikut.





Sumber : Ruppel dalam Sobotta dan Hammersen (1993:2-3); Sheldon dan Sommers (1995:102) serta Ross dan Reith (1985:1-2).

### 3.7.6 Pengecatan *Haematoxilin-Eosin* (HE)

Menurut Ross (1985:1-2) dan Sudiana (tth:30) tahap pengecatan dengan HE adalah sebagai berikut.

1. Sediaan hapus dimasukkan ke dalam *xylol* selama 2 menit lalu ulangi dengan memasukkannya kembali ke dalam *xylol* dalam wadah yang berbeda selama 2 menit.
2. Fiksasi sediaan hapus dengan larutan alkohol absolut selama 1 menit lalu ulangi dengan memasukkannya kembali ke dalam alkohol dalam wadah yang berbeda selama 1 menit.

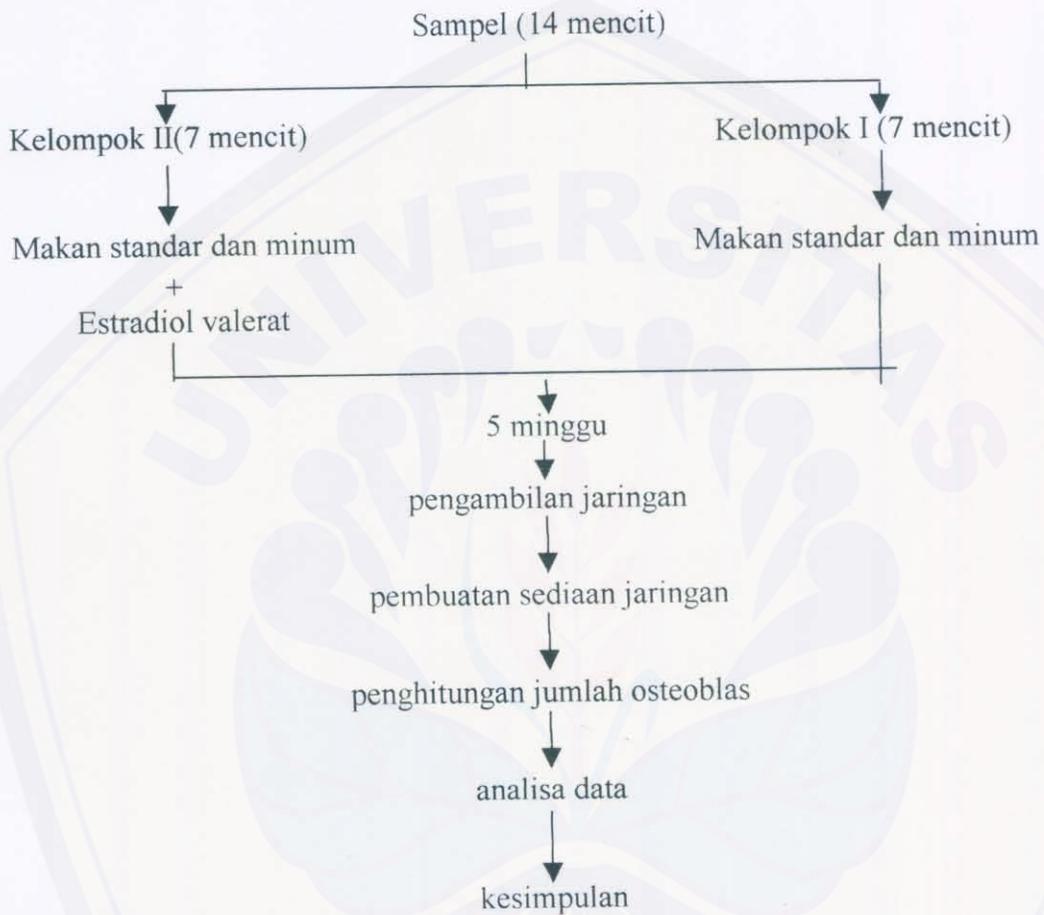
3. Lakukan fiksasi kedua dengan memasukkan sediaan hapus ke dalam alkohol 95 % selama 1 menit lalu ulangi dengan memasukkannya kembali ke dalam alkohol dalam wadah yang berbeda selama 1 menit.
4. Bilas sediaan hapus dengan air mengalir selama 10 sampai 15 menit, mula-mula dengan aliran lambat kemudian lebih kuat dengan tujuan menghilangkan semua kelebihan zat warna.
5. Sediaan hapus digenangi dengan zat warna *Haematoxilin Mayer's* selama 15 menit. Sediaan hapus diwarnai untuk meningkatkan kontras alami dan untuk memperjelas berbagai unsur sel dan jaringan serta bahan ekstrinsik.
6. Bilas kembali dengan air hangat atau air mengalir selama 20 menit.
7. Sediaan hapus digenangi *Eosin* selama 15 detik sampai 2 menit.
8. Menurut Leeson, (1991:9) sediaan hapus dicelupkan ke dalam alkohol dengan konsentrasi yang semakin meningkat antara lain alkohol 95 % selama 2 menit lalu ulangi hal yang sama dengan wadah yang berbeda. Kemudian sediaan hapus dicelupkan ke dalam alkohol absolut selama 2 menit dan ulangi hal ini sebanyak 2 kali dengan menggunakan wadah yang berbeda.
9. Setelah melalui alkohol absolut sediaan hapus dipindahkan ke dalam *xylol* selama 2 menit lalu ulangi hal ini sebanyak 2 kali dengan menggunakan wadah yang berbeda.
10. Setelah dikeluarkan dari *xylol* lakukan *mounting*.
11. Beri setetes medium saji yang mempunyai indeks refraksi hampir sama dengan indeks refraksi kaca, misalnya balsam kanada pada sediaan hapus. Kemudian sediaan itu ditutup dengan kaca penutup dan dibiarkan mengering.

### 3.7.7 Penghitungan Jumlah Osteoblas

Letakkan satu tetes minyak emersi pada bagian sediaan hapusan yang akan diperiksa. Kemudian dengan menggunakan lensa obyektif yang sesuai pada mikroskop cahaya binokuler (perbesaran 1000x) didapat data dengan menghitung

jumlah rata-rata osteoblas setiap mm permukaan tulang (Indahyani, 2001:35).  
Jumlah rata-rata osteoblas dihitung dalam 5 lapangan pandang.

### 3.8 Alur Penelitian



### 3.9 Analisis Data

Dari hasil penelitian kemudian ditabulasi dan dianalisa dengan menggunakan uji T.

IV. HASIL DAN ANALISA DATA



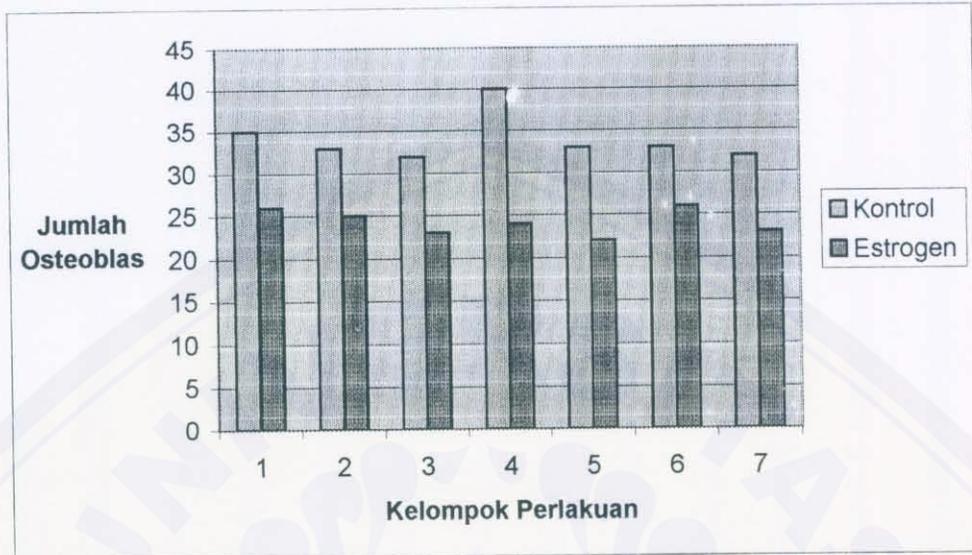
4.1 Hasil Penelitian

Penelitian tentang pengaruh pemberian estrogen (*estradiol valerat*) per oral terhadap jumlah osteoblas pada jaringan tulang mandibula mencit *BALB-C* betina telah dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dengan jumlah sampel 14 mencit *BALB-C* betina. Angka yang didapatkan dalam penelitian ini berdasarkan rerata jumlah osteoblas dalam setiap jaringan tulang mandibula mencit yang diamati di bawah mikroskop. Data hasil penelitian disajikan pada tabel 1.

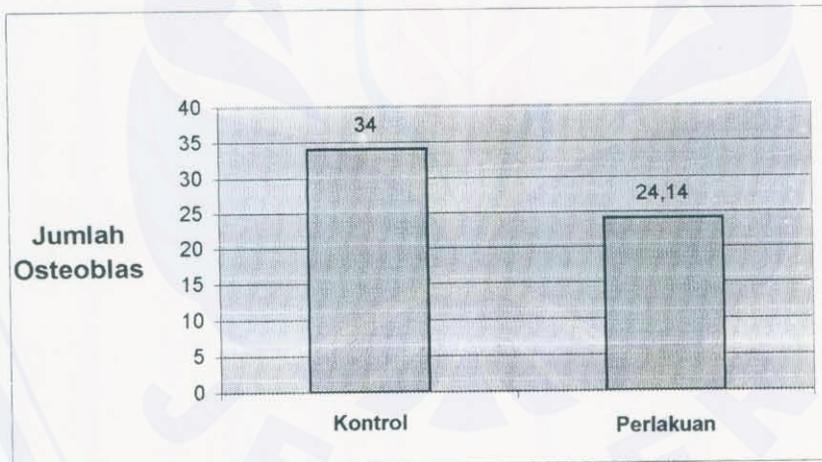
Tabel 1. Jumlah Osteoblas Setelah Perlakuan Selama 5 Minggu

Kelompok Mencit	Sampel perlakuan	
	Kontrol	Estrogen
1	35	26
2	33	25
3	32	23
4	40	24
5	33	22
6	33	26
7	32	23
Total	238	169
Rerata	34	24,14

Sedangkan diagram batang untuk rata-rata jumlah osteoblas dan jumlah osteoblas pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada gambar 4 dan 5 di halaman berikut.



**Gambar 6.** Diagram Batang Perbedaan Jumlah Osteoblas pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan



**Gambar 7.** Diagram Batang Rerata Jumlah Osteoblas

#### 4.2 Analisa Data Hasil Penelitian

Analisa data penelitian didahului dengan uji normalitas data untuk mengetahui apakah distribusi datanya normal kemudian uji homogenitas varian untuk menguji berlaku tidaknya salah satu asumsi yaitu ragam dari populasi-

populasi tersebut sama dengan signifikansi 5%. Hasil uji normalitas ditampilkan pada tabel 2 dan hasil uji homogenitas varian pada tabel 3.

Tabel 2. Hasil Uji Normalitas Data Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Kelompok		Kolmogorov-Smirnov		
		Statistic	df	Sig.
Jumlah Osteoblas	Kontrol	,352	7	,009
	Estradiol Valerat	,195	7	,200

Keterangan : *df.* : derajat kebebasan  
*Sig.* : signifikansi/probabilitas

Berdasar hasil uji tersebut ditemukan bahwa penyebaran distribusi data jumlah osteoblas pada kelompok kontrol tidak terdistribusi normal, karena nilai P (signifikansinya)=0,0009 ( $< 0,05$ ), sedangkan pada kelompok perlakuan berdistribusi normal karena nilai P=0,200 ( $> 0,05$ ). Selanjutnya dilakukan uji homogenitas varian.

Tabel 3. Hasil Uji Homogenitas Kelompok Kontrol dan Perlakuan

<i>Lavene Statistic</i>	<i>df1</i>	<i>df2</i>	<i>Sig.</i>
0,882	1	12	0,336

Keterangan : - *levene statistic* : taraf kepercayaan  
 - *df1* : derajat bebas kelompok perlakuan  
 - *df2* : standart error  
 - *Sig.* : probabilitas

Pengujian hipotesis pada uji homogenitas varian adalah sebagai berikut.

a. Hipotesis  $H_0$  : ragam dari semua perlakuan adalah sama.

$H_1$  : minimal ada 1 perlakuan yang ragamnya tidak sama.

b. Tingkat signifikan  $\alpha = 0,05$

c. Daerah kritis atau daerah penolakan :

$H_0$  ditolak jika  $P < 0,05$

$H_0$  diterima jika  $P > 0,05$

Berdasarkan pada uji statistik homogenitas pada perlakuan 14 mencit, terlihat bahwa *Lavene Test* hitung = 0,882 dengan nilai probabilitas = 0,336. karena probabilitas > 0,05 maka  $H_0$  diterima atau dengan kata lain ragam dari semua perlakuan adalah sama (homogen).

Selanjutnya dilakukan uji *T Independent* suatu uji parametrik untuk menguji apakah rata-rata kedua kelompok sampel tersebut berbeda bermakna atau tidak berbeda bermakna. Hasil uji *T Independent* disajikan pada tabel 4 berikut ini.

Tabel 4. Hasil Uji *T Independent* pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan.

		Lavene's Test for Equality of Variances		T-Test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean difference	Std. Error difference	95% Confidence Interval of The Difference	
									Lower	Upper
Osteoblas	Equal variances assumed	,882	,336	8,057	12	,000	9,857	1,223	7,192	12,523
	Equal variances not assumed			8,057	9,390	,000	9,857	1,223	7,107	12,607

Keterangan :  $t$  : statistik hitung  
 $df$  : derajat bebas  
*Sig. (2-tailed)* : probabilitas 2 sisi  
*Mean* : rata-rata

Tahapan pertama adalah analisis menggunakan uji F untuk menguji kesamaan varians kedua populasi.

Hipotesis.

- $H_0$  : kedua rata-rata populasi adalah identik
- $H_1$  : kedua rata-rata populasi adalah tidak identik

Dasar pengambilan keputusan pada uji *T Independent* adalah sebagai berikut.

- $H_0$  diterima jika probabilitas >0,05
- $H_0$  ditolak jika probabilitas <0,05

Keputusan.

Terlihat bahwa F hitung untuk rata-rata osteoblas dengan *Equal variances assumed* (diasumsi kedua varians sama atau nantinya akan menggunakan *pooled variance t test*) adalah 0,882 dengan probabilitas 0,336. Oleh karena probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima atau kedua varians sama.

Oleh karena tidak ada perbedaan yang nyata dari kedua varians, membuat penggunaan varians untuk membandingkan rata-rata osteoblas (atau uji untuk *Equality of Means*) menggunakan uji T dengan dasar *Equal variance assumed* (diasumsi kedua varians sama).

Analisis dengan memakai uji T untuk varians sama.

Hipotesis

- a.  $H_0$  : kedua rata-rata populasi adalah identik
- b.  $H_0$  : kedua rata-rata populasi adalah identik

Asumsi yang dipakai sekarang dengan menggunakan *mean*.

Pengambilan keputusan.

- a. jika probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima
- b. jika probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Keputusan.

Terlihat t hitung rata-rata untuk osteoblas dengan *Equal variance assumed* (diasumsi kedua varians sama atau menggunakan *pooled variance test*) adalah 8,057 dengan probabilitas 0,000. Oleh karena probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak atau kedua rata-rata (*mean*) osteoblas benar-benar berbeda dalam artian jumlah osteoblas kelompok kontrol lebih tinggi daripada kelompok perlakuan.

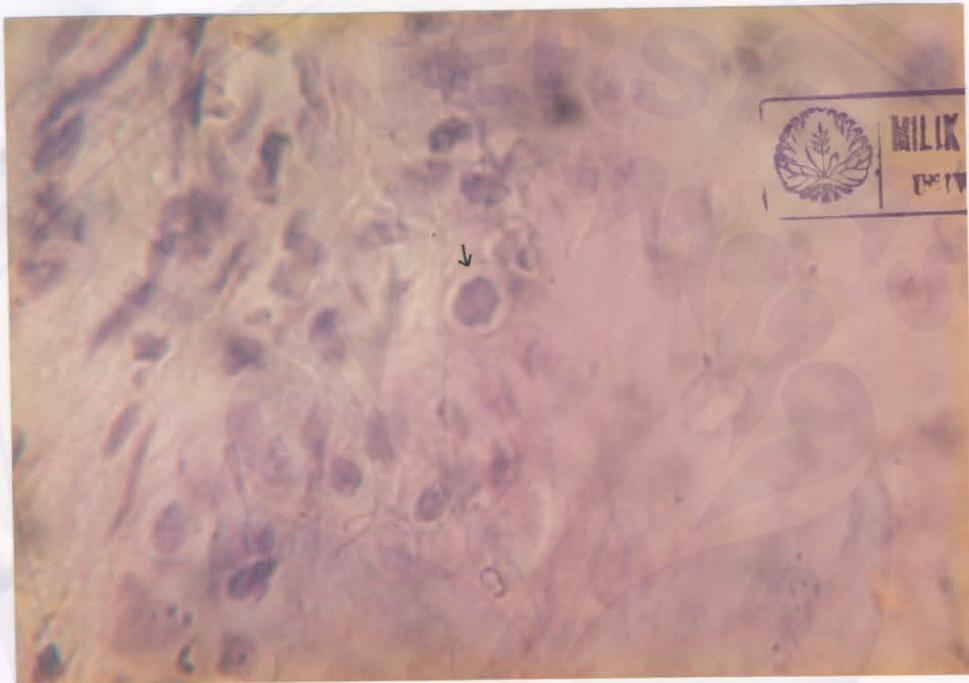
Setelah dilakukan uji dengan uji F dan uji T dan diketahui penggunaan *Equal variance assumed* serta diketahui ada perbedaan yang nyata antara rata-rata jumlah osteoblas kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, langkah selanjutnya adalah mengetahui seberapa besar perbedaan tersebut.

Berdasarkan data pada tabel 4 terlihat pada baris *mean difference* untuk rata-rata osteoblas adalah 9,85714. angka ini berasal dari  $34,0000 - 24,14286 = 9,85714$ . Dari *F test* pada bahasan sebelumnya didapat bahwa uji perbedaan rata-

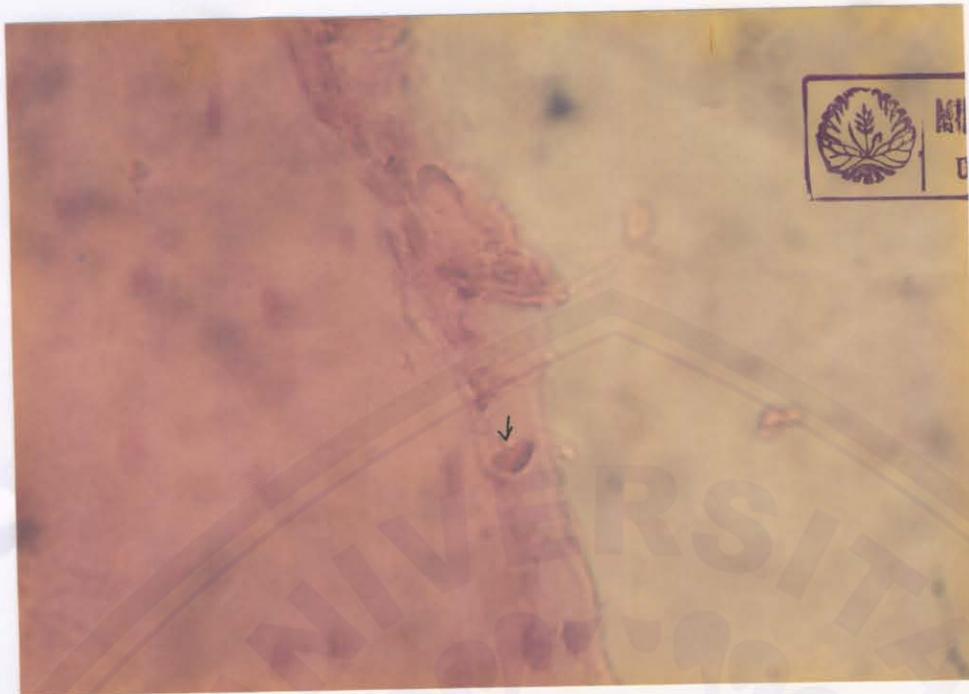
rata dilakukan dengan *Equal variance assumed* maka sekarang keterangan 95% *Confidence Interval of Means* dan kolom *Equal variance assumed* di dapat angka.

- *Lower* (perbedaan rata-rata bagian bawah) adalah 7,192.
- *Upper* (perbedaan rata-rata bagian atas) adalah 12,522

Hal ini berarti perbedaan rata-rata kelompok kontrol dan perlakuan berkisar antara 7,192 sampai 12,522 dengan perbedaan rata-rata adalah 9,84714. Demikian analisis perbedaan yang dilakukan secara berurutan.



**Gambar 8.** Foto Sediaan Jaringan Tulang Mandibula Mencit *BALB-C* (kontrol) dengan perbesaran 1000x  
Keterangan : Osteoblas (tanda panah)



**Gambar 9.** Foto Sediaan Jaringan Tulang Mandibula Mencit *BALB-C* (perlakuan) dengan perbesaran 1000x  
Keterangan : Osteoblas (tanda panah)

## V. PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember didapatkan bahwa estrogen (*estradiol valerat*) yang diberikan secara per oral ternyata dapat menurunkan jumlah osteoblas pada jaringan tulang mandibula mencit *BALB-C* betina.

Selama kehidupan, masa tulang terus bertambah sampai mencapai masa tulang puncak (*peak bone massa*). Setelah masa tulang berhenti tumbuh, akan terjadi perubahan kontinyu berupa resorpsi tulang dan pembentukan tulang, diawali dengan aktivitas osteoklas yang menyerap tulang, diikuti aktivitas osteoblas yang mengisi bagian tulang yang diserap dan disebut remodeling tulang (Roeslan, 1997:745).

Remodeling tulang dikendalikan oleh berbagai faktor yang diproduksi osteoblas yang meningkatkan produksi osteoklas seperti  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , IL-1, IL-3, dan *granulocyte/ monocyte colony stimulating factor* serta faktor yang menurunkan produksi osteoklas yaitu *transforming growth factors*, terdiri atas  $\text{TGF}\beta_1$  dan  $\text{TGF}\beta_2$ . Pengendalian remodeling tulang oleh osteoblas salah satunya diatur melalui estrogen yang akan menurunkan resorpsi tulang. Estrogen menurunkan resorpsi tulang dengan menghambat osteoblas dan meningkatkan pelepasan TGF oleh osteoblas (Roeslan, 1997:746).

Osteogenesis merupakan suatu proses panjang yang membutuhkan waktu beberapa bulan. Kejadian seluler yang terlibat dalam pembentukan tulang meliputi mendekatnya prekursor osteoblas pada sisi resorpsi melalui kemotaksis, stimulasi tersebut diikuti oleh diferensiasi menjadi sel dewasa yang siap mensintesis protein tulang. Osteoblas mensintesis matriks organik ekstraseluler, termasuk kolagen tipe 1, osteokalsin, osteopontin, osteonectin, alkalin fosfatase, proteoglikan, dan juga *growth regulatory factor* yang tersimpan dalam matriks tulang (Pudyani, 2002:359).

Proses osteogenesis diawali dengan sekresi kolagen dari permukaan sel osteoblas secara teratur, sehingga fibril-fibril berjalan secara paralel terhadap aksis panjang sel osteoblas. Ketika sel osteoblas mulai tertanam dalam matriks, osteosit menunjukkan produksi kolagen dengan jumlah terbatas sebelum semuanya tertanam. Dengan demikian kolagen akan dibentuk oleh osteoklas aktif sebanyak yang diperlukan hingga pada permukaan tulang yang dihasilkan berbentuk lembaran dalam sel yang tersusun rapat (Pudyani, 2002:359).

Walaupun resorpsi merupakan suatu proses sel aktif yang tergantung pada osteoklas yang sering terjadi bersamaan dengan terbentuknya lesi periapikal, penelitian-penelitian telah menunjukkan bahwa sel-sel ini tergantung kepada osteoblas yang merupakan reseptor-reseptor untuk hormon resorpsi dan sitokin. Dengan tidak adanya osteoblas, osteoklas tidak mampu menanggapi mediator-mediator resorpsi seperti  $PGE_2$ , IL-1, TNF- $\alpha$  atau LT (Abidin, 2001:319).

Pada tahap awal resorpsi tulang peran utama osteoblas tidak hanya meretraksi untuk memaparkan mineral terhadap osteoklas dan pre-osteoklas, tetapi juga melepas faktor pelarut yang akan mengaktifkan sel-sel tersebut. Sedangkan pada tahap akhir resorpsi tulang diketahui bahwa osteoblas melepas kolagenase, khususnya dalam menanggapi agen resorpsi seperti hormon parathyroid. Adanya sintesis kolagenase oleh osteoblas ini memperlihatkan bahwa osteoblas turut berperan dalam degradasi matriks, yaitu dengan mendigesti lapisan non materialisasi osteoid pada permukaan tulang agar memungkinkan terjadinya aktivitas osteoklas (Pudyani, 2002:359). Resorpsi tulang selain dipengaruhi faktor-faktor sistemik, termasuk hormon dan steroid, juga dipengaruhi oleh faktor lokal yaitu  $PGE_2$  (Mundy dalam Rahmawati, 2002:13).

Secara struktural, estrogen tidak menstimulasi osteoblas tetapi malah menghambat aktifitas osteoblas (termasuk jumlahnya) sehingga menghambat influks kalsium ke dalam tulang dan juga menghambat deportasi kalsium dari tulang (<http://www.4waisays.com/hormones.htm>)

Estrogen yang diberikan pada kelompok perlakuan dapat menurunkan osteoblas. Hal ini sesuai dengan penelitian Westerlind dkk. (1993:2924) bahwa estrogen tidak meningkatkan pembentukan tulang pada mencit yang dalam masa

pertumbuhan. Dalam penelitian tersebut dijelaskan bahwa berkurangnya jumlah estrogen berhubungan dengan pembentukan tulang keras, termasuk jumlah osteoblas, fluorokrom yang merupakan tanda bagi batas tulang, dan penggabungan proline ke dalam osteoid. *Steady-state mRNA levels* yang terdapat pada *bone matrix protein* serta kecepatan aposisi mineral akan tetap atau berkurang. Dengan pemberian estrogen, *thymidine labeling index* osteoblas menjadi sangat rendah dan akhirnya berkurang ([http:// www.Endocrinology--Abstracts/ Westerlind et al\\_133\(6\)2924.htm](http://www.Endocrinology--Abstracts/Westerlind%20et%20al_133(6)2924.htm)).

Menurut Turner dkk. (1999:1950-1958) estrogen juga dilaporkan dapat mengurangi konsentrasi *Insulin Growth Factor I* (IGF-I) mRNA dan serum IGF-I pada tulang kortikal dan tulang keras pada tikus yang di ovariektomi. Berkurangnya jumlah IGF-I setelah pemberian estrogen yang mana IGF-I ini memiliki efek stimulasi yang kuat pada pembentukan tulang, dilaporkan dapat mengurangi pembentukan tulang. Begitu juga pada *transforming growth factor- $\beta_1$*  yang berkurang setelah diberi estrogen menyebabkan menurunnya jumlah osteoblas yang akhirnya menyebabkan kehilangan tulang yang hebat. Selain itu, berkurangnya mRNA level pada *bone matrix protein* yang kemudian diikuti dengan berkurangnya penggabungan [ $^3\text{H}$ ] proline ke dalam *bone matrix* menyebabkan aktivitas osteoblas terhambat. Hal ini merupakan bukti bahwa estrogen memiliki aksi penghambatan pada pembentukan tulang ([http:// www.Journal of Applied Physiology--Turner et al-86\(6\)1950.htm](http://www.Journal%20of%20Applied%20Physiology--Turner%20et%20al-86(6)1950.htm)).

Estrogen juga dapat meningkatkan pembentukan Prostaglandin  $\text{E}_2$  dengan merangsang enzim siklo oksigenase tipe 2 (COX-2). Estradiol dan sitokin (IL- $1\alpha$ , TNF $\beta$ ) yang bertambah pada keadaan endometriosis akan menyebabkan timbulnya enzim siklo oksigenase-2 (Huang dkk. dalam Bulan dkk., 2000:3). Asam arakidonik yang merupakan bahan baku untuk sintesis hormon prostaglandin, dengan bantuan enzim siklo oksigenase-2 akan menghasilkan endoperoksid. Peroksid ini kemudian diubah menjadi prostaglandin (PGE $_2$ ) oleh enzim-enzim yang disebut *prostaglandin synthetase* (Soewondo, 1996 : 45).

Mediator kimia seperti PGE $_2$  menstimulasi tulang dengan menghambat diferensiasi dari osteoblas dan meningkatkan proliferasi dan kemampuan

osteoklas untuk mensintesis matriks ekstraseluler. Selain itu,  $\text{PGE}_2$  juga menghambat *bone morphogenic protein* (BMP) dan *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF $\beta$ ) (Schwartz dkk. dalam Rahmawati, 2002:13).

Adanya ketidakseimbangan antara resorpsi tulang dengan pembentukan (*uncoupling*) pada usia lanjut akan menyebabkan terjadinya osteoporosis pasca menopause (Roeslan, 1997:747). Bentuk osteoporosis pasca menopause dapat disertai dengan penurunan kadar  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  dan penurunan transpor kalsium usus. Bentuk osteoporosis tersebut diduga disebabkan defisiensi estrogen dan paling baik diterapi dengan estrogen dosis siklis (Katzung, 2002:378). Estrogen dapat memicu sintesis  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sehingga absorpsi kalsium oleh usus meningkat dan kadar kalsium yang tinggi akan menghambat sekresi HPT (Roeslan, 1997:747).



## VI. KESIMPULAN DAN SARAN

### 6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian estrogen (*estradiol valerat*) dapat menurunkan jumlah osteoblas pada jaringan tulang mandibula mencit *BALB-C* betina.

### 6.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, penulis dapat memberikan saran sebagai berikut.

1. Perlu adanya pemberian bahan atau makanan bernutrisi yang dapat mengimbangi penurunan jumlah osteoblas.
2. Perlu adanya penelitian lebih lanjut tentang mekanisme estrogen (*estradiol valerat*) dalam menurunkan jumlah osteoblas secara kualitatif.
3. Perlu adanya penelitian lebih lanjut tentang efek negatif dari pemberian estrogen (*estradiol valerat*) dalam jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

- Abidin, T. 2001 "Peranan Prostaglandin E2 pada Patogenesis Lesi Periapikal". *Dentika Dental Journal. Vol 6. No 2*. Medan: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara.
- Bajpai, R. N. 1989. *Histologi Dasar*. Alih Bahasa: Jan Tambajong. Judul Asli: "Human Histology, 1987". Jakarta: Binarupa Aksara.
- Bajpai, R. N. 1991. *Osteologi Tubuh Manusia*. Alih Bahasa: Ridwan Harianto. Judul Asli: "Human Osteology, 1990". Jakarta: Binarupa Aksara.
- Baron, D. N. 1984. *Kapita Selekta Patologi Klinik*. Alih Bahasa: P. Andrianto, J. Gunawan. Judul Asli: "A Short Textbook of Chemical Pathology, 1982". Jakarta: EGC.
- Bloom, W. dan D. W. Fawcet. 1962. *A Text Book of Histology*. America: W. B. Saunders Company.
- Bulun S. E., K. M. Zeitoun, K. Takayama, dan H. Sasano. 2000. "Estrogen Biosynthesis in Endometriosis: Molecular Basis and Clinical Relevance". *Journal of Molecular Endocrinology*.25:35-42
- Cormack, D. H., 1994. *Buku Teks HAM Histologi Edisi 9*. alih Bahasa: Jan Tambajong. Judul Asli: "Ham's Histology, 1992". Jakarta: Binarupa Aksara.
- Craigmyle, M. B. L. 1987. *Atlas Berwarna Histologi*. Alih Bahasa: Jan Tambajong. Judul Asli: "A Colour Atlas of Histology, 1987". Jakarta: EGC.
- Dewanti, I. D. A. R. 2001. *Karakteristik Sel pada Gingivitis Akibat Respon Estrogen dengan Metode Imunoflorescen*. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
- Djojosoebagio, S. 1996. *Fisiologi KelenjarEndokrin*. Jakarta: UI Press.
- Ganiswarna, G. 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Ganong, W. F. 1999. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 17. Alih Bahasa: M. D. Widjayakusumah. Judul Asli; "Review of Medical Physiology, 1995". Jakarta: EGC.

- Greenspan, F. S dan J. D. Baxter. 2000. *Endokrinologi Dasar dan Klinik*. Edisi 4. Alih Bahasa: Caroline Wijaya, R. F. Maulany dan Sony Samsudin. Judul Asli: "Basic and Clinical Endocrinology, 1994". Jakarta: EGC.
- Guyton, A.C. & J. E. Hall. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Cetakan I. Alih bahasa: Irawati Setiawan, K. A. Tengadi, dan A. Santos. Judul asli: "Textbook of Medical Physiology". Jakarta: EGC
- Heasman, P. A. dan R. A. Seymour. 1992. *Drugs, Diseases, and the Periodontium*. Oxford Med Pub.
- [http:// www.4 waisays.com/hormones.htm](http://www.4waisays.com/hormones.htm)
- [http:// www.Endocrinology--Abstracts/ Westerlind et al\\_133\(6\)2924.htm](http://www.Endocrinology--Abstracts/Westerlind et al_133(6)2924.htm)
- [http:// www. Journal of Applied Physiology--Turner et al-86\(6\)1950.htm](http://www.Journal of Applied Physiology--Turner et al-86(6)1950.htm)
- Indahyani, D. E. 2001. *Pengaruh Minyak Ikan terhadap Jumlah dan Aktivitas Osteoklas Tulang Periapikal Tikus yang Terinduksi Infeksi pada Pulpa*. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
- Irwin, C. R. T. Myrillas, P. Traynor, N. Leadbetter dan T. E. Cawtson. 2002. The Role of Soluble Interleukin (IL-6) Receptor in Mediating the Effects of IL-6 on Matrix Metalloproteinase-1 and Tissue Inhibitor of Periodontology". *Journal of Periodontology*. 73:7:741-747:2002. Chicago: The American Academy of Periodontology.
- Junquiera, L. C, J. Carneiro, dan R. O. Kelly. 1998. *Histologi Dasar*. Edisi 8. Alih Bahasa: Tambayong. Judul asli: "Basic Histology, 1995". Jakarta: EGC
- Katzung, B. G. 1989. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 3. Alih Bahasa: Petrus Andrianto. Judul Asli: "Basic and Clinical Pharmacology, 1989". Jakarta: EGC.
- Katzung, B. G. dan A. J. Trevor. 1994. *Buku Bantu Farmakologi*. Alih Bahasa: Staf Pengajar Lab. Farmakologi FK UNSRI. Judul Asli: " Pharmacology A Review, 1985". Jakarta: EGC.
- Kusumarini, M. R. dan T. D. Ghozali. 1992. "Perbandingan Kondisi Gingiva dan Jaringan Periodontal Akseptor KB Suntik dan Akseptor KB Pil di Poliklinik Keluarga Berencana Rumah Sakit DR. Kariadi Semarang". *Kumpulan Makalah Ilmiah Kongres PDGI XVIII*. Semarang: UPF Penyakit Gigi dan Mulut R. S. DR. Kariadi Semarang.

- Leeson, T. S, C. R. Leeson, dan A.A. Paparo. 1991. *Buku ajar Histologi*. Alih Bahasa: R. Soeharto, S. Roewijoko, I. Goeritnoko, dan M. Martoprawiro. Judul asli: "Textbook of Histology, 1985". Jakarta: EGC
- Lukmanto, H. 1986. *IPI Informasi Akurat Produk Farmasi di Indonesia*. Jakarta: EGC
- Mansjoer, A. S. Soemastro, P. Junadi, dan H. Amelz. 1999. *Kapita Selekta Kedokteran*. Edisi 3. Jakarta: Media Aesculapius.
- Martin, D. W, P. A. Mayes, D. K. Granner, dan V. W. Rodwell. 1990. *Biokimia Harper*. Edisi 20. Alih bahasa: Ivan Darmawan. Judul asli: "Harper's Review of Biochemistry, 1987". Jakarta: EGC
- Morishita, M, M. Miyagi dan Y. Iwamoto. 1999. "Effects of Sex Hormones on Prodcuyion of Interleukin-1 by Human Peripheral Monocytes". *Journal of Periodontology*. 70:7:757-760:1999. Chicago: The American academy of Periodontology.
- Prawirohardjo, S. 1994. *Ilmu Kebidanan*. Edisi 3. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka.
- Pudyani, P. S. 2002. "Pengaruh Kekurangan Protein Terhadap Remodeling Tulang Alveolus: Kajian Eksperimental Aktivitas Sel Osteoblas dan Sel Osteoklas". *Jurnal PDGI*. Th ke-52. Edisi Khusus Jakarta: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti.
- Rahardja, S. 2002 "Pengaruh Hormon Paratiroid, Kalsitonin, dan 1,25 Dihidroksikolekalsiferol pada Resorpsi Tulang". *Majalah Ilmiah Kedokteran gigi. Edisi khusus FORIL VII*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti.
- Rahmawati, D., U., S. Lestari, dan E. Murniyati. 2002. *Peran Kafein Dalam Meningkatkan Resiko Osteoporosis*. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
- Ranakusuma, A. B. 1992. *Metabolik Endokrinologi Rongga Mulut*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Reinhardt, R. A, J. B. Payne, C. A. Maze, K. D. Patil, S. J. Gallager, dan J. S. Mattson. 1999. "Influence of Estrogen and Osteopenia/ Osteoporosison Clinical Periodontitis in Post Menopausal Women". *Journal of Periodontology*. Chicago: The American Academy ofPeriodontology.
- Roeslan, B. O. 2002. *Imunologi Oral Kelainan di Rongga Mulut*. Jakarta: Balai Penerbitan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

- Roeslan, B. O. 1997. "Mewaspada Osteoporosis Dalam Melakukan Perawatan Gigi dan Mulut". *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia*. Vol. 4. Edisi Khusus KPPIKG XI. Jakarta: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia.
- Ross, M. H dan Edward, J. R. 1985. *Histology: A Text and Atlas*. New York: J. B. Lippincott Company.
- Sheldon dan Sommers, M. D. 1995. *Manual for Histologic Technicians*. London: J. A. Churchill
- Siswandono dan B. Soekardjo. 1995. *Kimia Medisinal*. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sobotta dan Hammersen. 1993. *Histologi: Atlas Berwarna Anatomi Mikroskopik*. Edisi 3. Alih Bahasa: Petrus Andrianto. Judul Asli: "Histology: Colour Atlas of Microscopic Anatomy, 1985". Jakarta: EGC.
- Soekanto, A. 1999. IL-1 & IL-6 in Bone:Local Translators in Cell-to-Cell Communications. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia*. Vol.6 (3). Jakarta: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia.
- Sudiana, I. K. Tanpa tahun. *Teknik Praktis untuk Jaringan dan Sel*. Bali: C. V. Dharma Shandi
- Vrefn, S. G. S., W. L. Block, R. W. Saurwein, M. C. Oettinger, J. P. Verhave, J. H. F. T. Meuwissen, J. W. M. Vandermeer, dan M. F. Vandenbroek. 1995. *A. M. Journal of Tropical, Medicine, and Hygiene*. 53
- Waluyo dan Wahyuni. 1998. *Fisiologi Manusia*. Jember: Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember.
- Wiknjosastro, H. 1999. *Ilmu Kebidanan*. Edisi 3. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka
- Wilson dan Gisvold's. 1982. *Buku Teks Wilson dan Gisvold Kimia Farmasi dan Medisinal Organik*. Alih Bahasa: Achmad Mustofa Fatah. Judul asli: "Wilson and Gisvold's Textbook of Organic and Pharmateuical Chemistry, 1982". Semarang: IKIP Semarang Press
- Winotopradjoko, M. 2002. *Informasi Spesialite Obat Indonesia*. Jakarta: Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia

## Lampiran 1. Data Hasil Penelitian

**Data Penghitungan Osteoblas**

KONTROL						PERLAKUAN					
K1	8	7	7	7	6	P1	6	5	5	5	5
K2	7	7	7	6	6	P2	5	5	5	5	5
K3	7	7	6	6	6	P3	5	5	4	4	5
K4	9	8	8	8	7	P4	7	6	6	6	5
K5	7	7	6	6	7	P5	5	5	4	4	5
K6	7	7	6	7	6	P6	5	5	5	6	5
K7	7	6	6	6	7	P7	5	4	4	4	6

Lampiran 2. Analisa Data Hasil Penelitian

**Tests of Normality**

		OSTEOBLAS	
		PERLAKUAN	
		KONTROL	ESTROGEN
Kolmogorov-Smirnov	Statistic	.352	.195
	df	7	7
	Sig.	.009	.200*

\*this is a lower bound of the true significance

**Test of Homogeneity of Variance**

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
OSTEOBLAS	Based on Mean	.882	1	12	.366
	Based on Median	.083	1	12	.778
	Based on Median and with adjusted df	.083	1	7.082	.781
	Based on trimmed mean	.578	1	12	.462

**Group Statistics**

	PERLAKUAN	N	Mean	Std. deviation	Std. Error Mean
OSTEOBLAS	KONTROL	7	34.00000	2.828427	1.069045
	ESTROGEN	7	24.14286	1.573592	.594762

(dilanjutkan)

## Lampiran 2 (lanjutan)

## Independent Samples Test

		OSTEOBLAS		
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed	
Levene's Test for Equality of Variances	F	.882		
	Sig.	.336		
t-test for Equality of Means	t	8.057	8.057	
	df	12	9.390	
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	
	Mean Difference	9.85714	9.85714	
	Std. Error Difference	1.223355	1.223355	
	95% Confidence Interval of the Difference	(L)	7.191680	7.107124
		(U)	12.522605	12.607162