



**JUMLAH LIMFOSIT PADA JARINGAN GINGIVA  
MENCIT BALB-C YANG DIBERI Estradiol valerat  
SECARA PER ORAL**

**KARYA TULIS ILMIAH  
(SKRIPSI)**



Asli	Hadiah Pembelian	Klass
Terima: 01 FEB 2004		615.366
No. Induk:		MAU
Pengkatalog: <i>Sdf</i>		<i>ni e,</i>

Oleh :

**HAFIEDZ MAULANA**  
991610101098

*HORMON SEKS*

Pembimbing :

**Prof. dr. Soenarjo (DPU)**  
drg. IDA. Ratna Dewanti, M.Si (DPA)

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2003**

**JUMLAH LIMFOSIT PADA JARINGAN GINGIVA  
MENCIT BALB-C YANG DIBERI Estradiol valerat  
SECARA PER ORAL**

**Karya Tulis Ilmiah  
(SKRIPSI)**

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

Oleh :

**Hafiedz Maulana**  
991610101098

Dosen Pembimbing Utama



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

Dosen Pembimbing Anggota



**drg. IDA. Ratna Dewanti, M. Si**  
NIP. 132 162 516

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2003**

Diterima Oleh :

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

Dipertahankan Pada :

Hari : Selasa

Tanggal : 7 Oktober 2003

Tempat : Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember

Tim Penguji,

**Ketua**



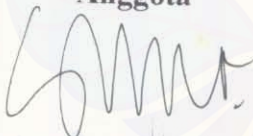
**Prof. dr. Soenarjo**  
NIP. 130 178 058

**Sekretaris**



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

**Anggota**

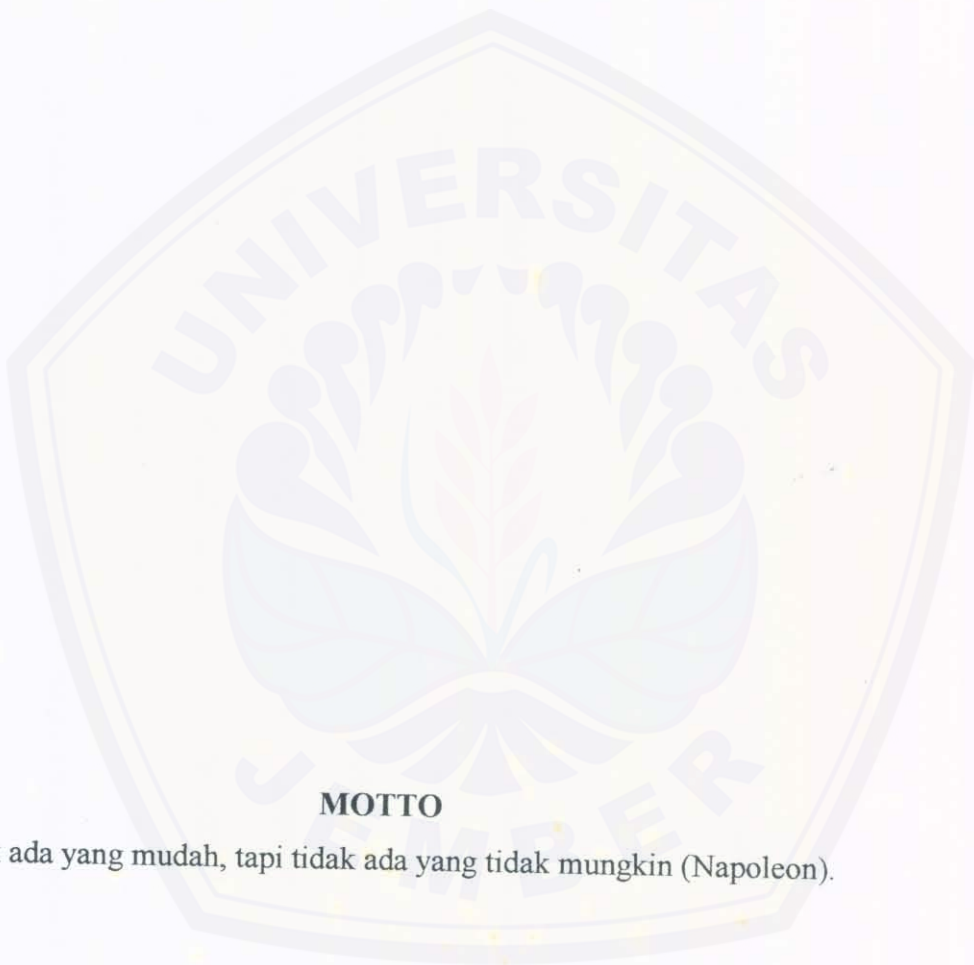


**drg. IDA. Ratna Dewanti, M. Si**  
NIP. 132 162 516

Mengesahkan,  
Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember



**drg. Zahrem Hamzah, M. S**  
NIP. 131 558 576



**MOTTO**

Tidak ada yang mudah, tapi tidak ada yang tidak mungkin (Napoleon).



## KATA PENGANTAR

Syukur alhamdulillah penulis panjatkan ke-hadirat Allah SWT atas segala berkah dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul **JUMLAH LIMFOSIT PADA JARINGAN GINGIVA MENCIT BALB-C YANG DIBERI Estradiol valerat SECARA PER ORAL** ini dengan sempurna.

Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan atas bantuan dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada.

1. **drg. Zahreni Hamzah, M.S**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang telah berkenan memberikan kesempatan bagi penulis hingga terselesaikannya penulisan ini.
2. **Prof. dr. Soenarjo**, selaku Dosen Pembimbing Utama dan **drg. IDA. Ratna Dewanti, M.Si**, selaku Dosen Pembimbing Anggota yang dengan sabar membimbing dan memberikan petunjuk dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.
3. **drg. Izzata Barid, M. Kes**, selaku sekretaris yang telah memberikan masukan dan bimbingan guna kesempurnaan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Semua **Staf Pengajar** di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember atas materi-materi kuliah yang diberikan.
5. Orang Tua aku, mbak Ella, dik Emma, dan semua keluargaku tercinta terima kasih atas do'a dan restunya.
6. Mas Agus, Mas Bagus, Mbak Wahyu, dan Pak Siswanto (MIPA) atas bantuan tenaga dan pikiran selama kami penelitian.
7. Anam, Naning, Yetty, Irma, dan Firdy atas kerjasamanya.
8. Anak Riau 1001/99, Dolly, P-Niz, Prast, Jus, Puja, Shotank, Vendra, Ari, Yossy, Bu Kost, Iie', Nujul, Cum<sup>2</sup>, terima kasih atas semangat dan motivasinya.
9. Teman-teman angkatan '99, senior, dan junior Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember atas bantuannya.

10. Semua rental komputer, warung makan/kopi, dan kios rokok yang ada di Jember.
11. Semua pihak yang telah membantu serta memberikan dorongan pada penulis selama penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.

Akhirnya penulis berharap agar Karya Tulis Ilmiah ini dapat memberikan manfaat dan berguna bagi kita semua. Amin

Jember, Oktober 2003

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.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
RINGKASAN.....	xiv
<b>I. PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang Permasalahan.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.3.1 Tujuan Umum.....	2
1.3.2 Tujuan Khusus.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Kontrasepsi Hormonal.....	4
2.1.1 Pengertian Kontrasepsi .....	4
2.1.2 Macam-Macam Kontrasepsi Hormonal.....	4
2.1.3 Mekanisme Kerja.....	5
2.1.4 Kegunaan Klinik Kontrasepsi .....	5
2.1.5 Efek Samping Kontrasepsi.....	5
2.2 Hormon Estrogen.....	6
2.2.1 Definisi Hormon .....	6
2.2.2 Gambaran Umum Hormon Estrogen .....	6
2.2.3 Fungsi Hormon Estrogen.....	7



2.2.4 Transpor Hormon Estrogen.....	7
2.2.5 Mekanisme Kerja.....	8
2.2.6 Pengaruh Estrogen Terhadap Jaringan Gingiva.....	8
2.2.7 <i>Progynova</i> .....	9
2.3 Limfosit.....	10
2.3.1 Definisi.....	10
2.3.2 Limfosit T.....	11
2.3.3 Limfosit B.....	12
2.4 Hipotesa.....	12
<b>III. METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Jenis, Tempat, dan Waktu Penelitian.....	13
3.1.1 Jenis Penelitian.....	13
3.1.2 Tempat Penelitian.....	13
3.1.3 Waktu Penelitian.....	13
3.2 Variabel Penelitian.....	13
3.2.1 Variabel Bebas.....	13
3.2.2 Variabel Terikat.....	13
3.2.3 Variabel Terkendali.....	13
3.3 Jumlah dan Kriteria Sampel.....	13
3.3.1 Jumlah Sampel.....	13
3.3.2 Kriteria Sampel.....	14
3.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	14
3.4.1 Alat Penelitian.....	14
3.4.2 Bahan Penelitian.....	15
3.5 Konversi Dosis Pemberian Estradiol valerat dari Manusia ke Mencit.....	15
3.6 Definisi Operasional.....	15
3.7 Prosedur Penelitian.....	16
3.7.1 Tahap Persiapan.....	16
3.7.2 Tahap Pengelompokan Sampel.....	16
3.7.3 Tahap Pemberian Estradiol valerat.....	16



3.7.4 Tahap Preparasi Jaringan .....	17
3.7.5 Tahap Pembuatan Sediaan .....	17
3.7.6 Tahap Pengecatan <i>Haematoxilin Eosin</i> (HE) .....	17
3.7.7 Tahap Penghitungan Jumlah Limfosit .....	18
3.8 Alur Penelitian.....	19
3.9 Analisa Data .....	19
<b>IV. HASIL DAN ANALISA DATA</b>	
4.1 Hasil Penelitian .....	20
4.2 Analisa Data Hasil Penelitian.....	21
<b>V. PEMBAHASAN</b> .....	23
<b>VI. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
6.1 Kesimpulan.....	25
6.2 Saran.....	25
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	
<b>LAMPIRAN</b>	

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Skor Dari Hasil Pengamatan Histologis Limfosit .....	20
2. Hasil Uji Homogenitas Varian .....	21
3. Hasil Uji <i>Mann-Whitney U Test</i> .....	22



**DAFTAR GAMBAR**

Nomor	Halaman
1. Rumus Bangun Estrogen.....	7
2. Struktur Kimia Estradiol .....	10
3. Limfosit .....	11
4. Skema Tahap Pembuatan Sediaan Jaringan Gingiva .....	17
5. Diagram Batang Dari Rata-rata Jumlah Limfosit.....	20
6. Diagram Batang Jumlah Limfosit Pada Kedua Kelompok .....	21



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Analisa Data <i>Mann-Whitney U Test</i> .....	29
2. Foto Penelitian.....	30





**HAFIEDZ MAULANA, Nim. 991610101098, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, “ JUMLAH LIMFOSIT PADA JARINGAN GINGIVA MENCIT BALB-C YANG DIBERI Estradiol valerat SECARA PER ORAL “ di bawah bimbingan Prof. dr. Soenarjo (DPU) dan drg. IDA. Ratna Dewanti, M. Si (DPA).**

### RINGKASAN

Program Keluarga Berencana yang banyak dipakai masyarakat adalah kontrasepsi oral (estrogen), karena sangat efektif dan murah. Namun demikian banyak dilaporkan mempunyai beberapa pengaruh samping yang sangat bervariasi terhadap kesehatan rongga mulut. Gejala klinis yang paling sering dijumpai adalah peningkatan derajat inflamasi rongga mulut. Limfosit merupakan sel mononuklear dengan inti bulat dan sitoplasma yang sempit. Limfosit berperan dalam radang kronis dan respons imun. Estradiol valerat merupakan derivat estrogen steroid yang digunakan pada pemakaian secara per oral, dengan dosis pada manusia 1-2 mg/hari. Tujuannya untuk mengetahui perbandingan jumlah limfosit pada jaringan gingiva mencit BALB-C betina yang diberi estradiol valerat secara per oral dengan kelompok kontrol.

Metode, sampel terdiri 14 mencit BALB-C, dengan kriteria antara lain mencit BALB-C betina, berat badan  $\pm$  20-30 gram, usia  $\pm$  1-2 bulan, dan dalam keadaan sehat dan tidak hamil. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok I (kelompok kontrol) dan kelompok II (kelompok perlakuan), masing-masing 7 mencit. Mencit pada kelompok I dan kelompok II diberi makan (beras) dan air minum (air), kemudian mencit pada kelompok II diberi estradiol valerat dengan dosis 0,005 mg selama 5 minggu. Setelah 5 minggu, mencit pada masing-masing kelompok diambil jaringan gingivanya dan dihitung jumlah limfosit di bawah mikroskop.

Hasil penelitian, didapatkan jumlah limfosit yang lebih rendah pada kelompok II (kelompok perlakuan) daripada kelompok I (kelompok kontrol). Hal ini kemungkinan pemberian estradiol valerat dapat menghambat *lymphocyte activating factor* (LAF).



## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Permasalahan

Usaha meningkatkan kesejahteraan masyarakat Indonesia dengan jumlah penduduk yang besar, dan berbagai macam persoalan kependudukan lainnya bukanlah hal yang mudah. Berbagai keberhasilan Gerakan Keluarga Berencana dan Pembangunan Kesehatan telah terbukti makin bermaknanya kepedulian dan peran serta masyarakat dalam upaya membangun fondasi sebagai tahapan dasar membangun keluarga yang sejahtera. Salah satu program pemerintah tersebut adalah dengan program Keluarga Berencana (Dewanti, 2000:1).

Salah satu macam program Keluarga Berencana, yang digunakan oleh masyarakat luas adalah kontrasepsi oral, karena sangat efektif dan murah. Namun demikian kontrasepsi tersebut telah dilaporkan mempunyai beberapa efek samping yang sangat bervariasi tergantung kondisi seseorang yang memakainya. Makin banyak ragam kontrasepsi yang ditawarkan dan makin banyak pula keluhan-keluhan yang dapat dicatat dari masyarakat yang timbul sebagai efek sampingnya (Dewanti, 2000:1 dan Ganiswarna, 1999:451). Beberapa efek samping dari penggunaan tersebut seperti peningkatan inflamasi gingiva dan hiperplasia yang sering terlihat selama pubertas, kehamilan, dan siklus menstruasi yang disebabkan oleh meningkatnya konsentrasi hormon seks di sirkulasi (Lee *et al.*, 1965; Cohen *et al.*, 1971; Arafat, 1974 *dalam* Genco 1990:221).

Pengaruh hormon estrogen terhadap kesehatan rongga mulut telah lama diketahui. Pengaruh terutama tampak saat pubertas, menstruasi, dan menopause. Sedangkan jaringan yang sering terkena adalah mukosa mulut. Perubahan gingiva tentunya melibatkan sel-sel gingiva dan darah yang berperan dalam sistem imunitas tubuh. Sel-sel tersebut antara lain ; limfosit, makrofag, sel plasma, fibroblas, dan kolagen (Lehner *dalam* Dewanti, 2001:4-5).

Efek estrogen terhadap limfosit diduga dapat terjadi karena adanya hambatan pada sitokin pro inflamatori terutama dari sel-sel mononuklear (Pacifi, 1996; Cohen-Solal *et al.*, 1999; Miyagi *et al.*, 1993 *dalam* Reinhardt *et al.*, 1999:70:8:82). Sitokin berfungsi mengatur naik turunnya respons imunologik,



inflamasi, dan penyembuhan akibat cedera. Sitokin yang dihasilkan oleh limfosit adalah limfokin, aksinya terutama pada sel limfoid dan secara imunologik menginduksi regulasi respons imun (Roeslan, 2002:66).

Limfosit merupakan sel mononuklear dengan inti bulat/oval dengan sitoplasma yang sempit dan mengandung sedikit granul. Muncul dari rangkaian maturasi limfoblas-prolimfosit-limfosit. Limfosit matang kaya ribosom yang bebas dan mengandung sedikit mitokondria, golgi yang kecil, dan sedikit lisosom. Secara fungsional dibagi menjadi limfosit T dan limfosit B (Sodeman-Sodeman, 1991:140). Bila mengalami sensitisasi yang cocok limfosit mampu mematkan sel-sel sasaran dengan beberapa mekanisme yang melibatkan kontak langsung. Aktivitas ini mampu menimbulkan proliferasi limfosit, dan mengaktifkan berbagai leukosit lain (Price dan Wilson, 1991:68).

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas penulis ingin meneliti efek pemberian estradiol valerat per oral terhadap jumlah limfosit pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C betina.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian estradiol valerat per oral dapat mempengaruhi jumlah limfosit pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C betina ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui jumlah limfosit pada jaringan gingiva mencit BALB-C betina yang diberi estradiol valerat secara per oral.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menghitung jumlah limfosit pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C betina yang diberi estradiol valerat per oral.
2. Menghitung jumlah limfosit pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C betina pada kelompok kontrol (tidak diberi estradiol valerat).
3. Membandingkan jumlah limfosit pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C betina yang diberi estradiol valerat dengan kelompok kontrol.

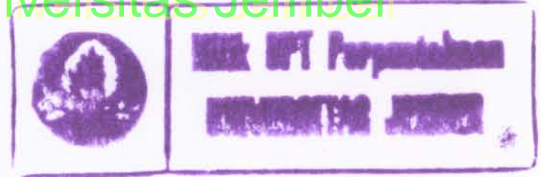
#### 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat.

1. Dapat memberikan informasi ilmiah tentang seberapa besar efek samping pemberian estradiol valerat secara per oral terhadap jaringan di sekitar rongga mulut,
2. Dapat berguna untuk penelitian lebih lanjut.







## 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 dapat dilakukan, antara lain: penggunaan obat per oral, suntikan, atau intra vaginal; penggunaan alat dalam saluran reproduksi (kondom, alat kontrasepsi dalam rahim atau 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, yaitu sebagai berikut.

##### 1. Kontrasepsi Oral

Dikenal 4 tipe kontrasepsi oral, yaitu tipe kombinasi, tipe sekuensial, pil mini, dan pil pasca senggama. Tetapi yang banyak digunakan sampai saat ini adalah tipe kombinasi dan pil mini (Ganiswarna, 1999:451).

##### 2. Kontrasepsi Suntikan

Saat ini terdapat 2 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 5 hari haid. Kedua jenis kontrasepsi tersebut disuntikkan secara intra muskular dalam daerah *gluteus maximus* (Mansjoer dkk., 1999:363). Kontrasepsi suntikan yang banyak digunakan ialah medroksiprogesteron asetat 150 mg dalam bentuk depo dan noretindron enantat 200 mg. Kedua jenis suntikan ini diberikan pada hari ke-5 perdarahan haid, secara intra muskular dan harus cukup dalam (Ganiswarna, 1999:452).

##### 3. Kontrasepsi Implantasi

Pada kontrasepsi implan yang tersedia ditanam secara sub kutan di lengan kiri atas dan dapat digunakan untuk 3 dan 5 tahun. Rata-rata implan akan

mengeluarkan 30 µg/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 ini yang dianggap mempunyai efektivitas paling tinggi (Ganiswarna, 1999:451).

### 2.1.3 Mekanisme Kerja

Penggunaan sediaan pil dimulai pada hari ke-5 siklus haid dengan meniadakan puncak FSH (*follicle stimulating hormone*) dan LH (*luteinizing hormone*) pertengahan siklus. Penurunan kadar gonadotropin ini menyebabkan hambatan ovulasi. Penggunaan sediaan pil 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 sintetis adalah karena hormon alami hampir seluruhnya akan dirusak oleh hati dalam waktu singkat sesudah diabsorpsi oleh saluran cerna ke dalam sirkulasi portal. Sedangkan hormon sintetis dapat bertahan terhadap kecenderungan perusakan oleh hati, sehingga memungkinkan hormon tersebut diberikan secara per oral (Guyton dan Hall, 1997:1301).

### 2.1.4 Kegunaan Klinik Kontrasepsi

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 hormon estrogen adalah pencegahan kehamilan. Telah tersedia banyak kontrasepsi hormonal yang dikemas untuk memberi kemudahan dalam pemakaiannya. Bila kontrasepsi tersebut digunakan sesuai petunjuk, maka risiko terjadinya konsepsi diperkirakan 0,5 - 1 per tahun wanita (Greenspan dan Baxter, 2000:603).

### 2.1.5 Efek Samping Kontrasepsi

Efek samping kontrasepsi oral bervariasi dari yang ringan sampai yang berat. Reaksi ringan meliputi mual, mialgia, perdarahan antar haid, sakit kepala, perubahan berat badan, dan udem (Ganiswarna, 1999:454).



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

Manifestasi oral mirip dengan perubahan yang terjadi pada masa kehamilan. Gejala klinis yang paling sering dijumpai adalah pengaruhnya pada vaskularisasi gingiva. Marginal dan interdental papil tampak udem. Tampak cekungan 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, 1977; Brooks, 1978 dalam Dewanti, 2000:4). Perubahan klinis tampak adanya peningkatan prevalensi gingivitis dan kenaikan cairan crevicular gingiva (Lindhe dan Bjorn, 1967; Lindhe *et al.*, 1969; El-Ashiry *et al.*, 1970; Hugoson, 1970; Lindhe dan Attstrom, 1967; Lindhe dan Branemark, 1968; Samant *et al.*, 1967 dalam Genco *et al.*, 1990:221).

## 2.2 Hormon Estrogen

### 2.2.1 Definisi Hormon

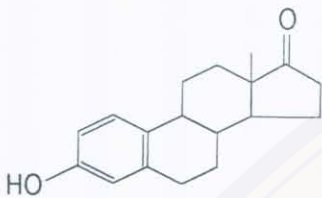
Hormon adalah senyawa yang secara normal dikeluarkan oleh kelenjar endokrin atau jaringan tubuh dan dilepas dalam peredaran darah menuju jaringan sasaran (jaringan target), berinteraksi secara selektif dengan reseptor khas dan menimbulkan efek biologis (Siswandono dan Soekardjo, 1995:671).

### 2.2.2 Gambaran Umum Hormon Estrogen

Secara struktur kimianya hormon digolongkan menjadi hormon steroid, peptida, turunan asam amino aromatik, dan asam lemak. Hormon steroid dibagi menjadi 2 golongan yaitu hormon adrenokortikoid dan hormon seks. Selanjutnya hormon adrenokortikoid dibagi menjadi glukokortikoid dan mineralokortikoid, sedang hormon seks dibagi menjadi hormon estrogen, androgen, progestin, dan obat kontrasepsi (Martin *et al.*, 1987 dalam Dewanti, 2000:4).

Hormon estrogen termasuk hormon steroid kelamin, karena mempunyai struktur kimia berintikan steroid dan secara fisiologis sebagian besar di produksi

oleh kelenjar endokrin sistem reproduksi. Fungsi utamanya berhubungan dengan fungsi alat kelamin primer dan sekunder, terutama pada wanita. Pada pria produksi hormon ini tak sebanyak pada wanita. Pada wanita usia subur sekresi kedua hormon dari ovarium berlangsung secara siklus dan berperan dalam mempersiapkan kehamilan, sedangkan pada masa pubertas kedua hormon ini berperan dalam merubah seorang anak perempuan menjadi seorang wanita yang dewasa (Ganiswarna, 1999:439).



**Estrogen**

Gambar 1. Rumus Bangun Estrogen  
Sumber : Carruthers *et al.*, 2000:612.

### 2.2.3 Fungsi Hormon Estrogen

Estrogen pada wanita secara langsung mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan alat kelamin primer, yaitu vagina, serviks, uterus, dan tuba uterina. Akibat pengaruh estrogen sekret kelenjar vagina dan serviks menjadi lebih cair dan jumlahnya menjadi banyak, dan kelenjar serta pembuluh darah endometrium mengalami proliferasi. Pengaruh hormon estrogen yang spesifik ialah perubahan siklus menstruasi dan mempengaruhi ovulasi pada wanita dewasa sesuai dengan hormon ovarium dan gonadotropin (Ganiswarna, 1999:440-441).

### 2.2.4 Transpor Hormon Estrogen

Semua hormon steroid berikatan dengan plasma, pengikatan secara spesifik dengan globulin dan relatif beraffinitas rendah sedangkan ikatan tidak spesifik dengan protein seperti albumin. Protein pengikat utama adalah globulin pengikat kortikosteroid yaitu *corticosteroid binding globulin* (CBG) dan *trascortin*, yang mengikat kortisol maupun progesteron, dan globulin pengikat hormon kelamin yaitu *sex hormone binding globulin* (SHBG), yang mengikat testosteron dan estradiol (Greenspan dan Baxter, 2000:40).



Hormon steroid ditranspor utamanya di dalam plasma. Meskipun dalam konsentrasi yang rendah ditemukan di eritrosit (Baulieu dan Kelly, 1990:396). Ada beberapa bukti yang menunjukkan adanya reseptor permukaan sel yang spesifik untuk SHBG dan CBG, tetapi pengaturan reseptor tersebut belum dapat ditentukan (Murray *et al.*, 1999:589).

### 2.2.5 Mekanisme Kerja

Estrogen mempunyai khasiat kontrasepsi dengan jalan, mempengaruhi ovulasi, perjalanan sel telur atau implantasi, disamping itu untuk menjamin berlangsungnya siklus haid dan mengurangi insiden *breakthrough bleeding*. Ovulasi dihambat melalui pengaruh estrogen terhadap hipotalamus dan selanjutnya menghambat FSH dan LH (Mochtar, 1998:269).

Reseptor estrogen berupa protein banyak ditemukan di saluran reproduksi wanita, kelenjar payudara, hipofisis, dan hipotalamus. Estrogen terikat dengan afinitas tinggi pada reseptor protein di sitoplasma (Mossel *et al.*, 1996 dalam Carruthers *et al.*, 2000:613). Kompleks hormon reseptor ini kemudian berikatan dengan DNA, yang mendorong pembentukan mRNA yang kemudian menyebabkan sintesis protein baru yang memodifikasi fungsi sel (Ganong, 1998:434).

Sintesis protein dihambat oleh penghambat sintesis RNA (daktonimisin), atau penghambat sintesis protein (sikloheksimid). Penggabungan estrogen dengan reseptornya dihambat oleh obat golongan anti estrogen, misalnya : klomifen atau tamoksifen (Ganiswarna, 1999:442).

### 2.2.6 Pengaruh Estrogen Terhadap Jaringan Gingiva

Inflamasi gingiva dan hiperplasi sering terlihat selama pubertas, kehamilan, dan siklus menstruasi karena disebabkan oleh meningkatnya konsentrasi hormon seks di sirkulasi (Loe *et al.*, 1965; Cohen *et al.*, 1971; Arafat, 1974 dalam Genco *et al.*, 1990:221). Penemuan inflamasi gingiva pada wanita pemakai kontrasepsi oral, hormon steroid, dan obat-obatan lain yang mengandung estrogen dan derivat progesteron (Lindhe dan Bjorn, 1976; Kalkwarf, 1978; Pankhurts *et al.*, 1981 dalam Genco *et al.*, 1990:221). Hormon seks merupakan mediator yang dapat merubah flora sub gingiva dan peningkatan *sub sequent* pada

inflamasi periodontal (Kornman dan Loesche, 1980; Jensen *et al.*, 1981 *dalam* Genco *et al.*, 1990:221).

Penggunaan kontrasepsi oral, situasi produksi hormonnya mirip dengan masa kehamilan (Kalkwarf, 1978 *dalam* Genco *et al.*, 1990:221). Pada wanita pengguna kontrasepsi oral mendapatkan peningkatan prevalensi gingivitis disertai peningkatan level dari aliran cairan *crevicular* gingiva (Lindhe dan Bjorn, 1967; Lindhe *et al.*, 1969; El-Ashiry *et al.*, 1970; Hugoson, 1970; Lindhe dan Attstrom, 1967; Lindhe dan Branemark, 1968; Samant *et al.*, 1967 *dalam* Genco *et al.*, 1990:221).

Schultz-Haudt *dalam* Nawawi dkk. (1978/1979:3-4) menyatakan kenaikan sementara estrogen dalam darah akan menyebabkan kenaikan resistensi epitel rongga mulut dan gingiva terhadap infeksi. Sedang penurunan konsentrasi estrogen dapat berpengaruh terhadap kenaikan desquamativ epitel.

Lindhe dan Bjorn *dalam* Nawawi dkk. (1978/1979:4) melaporkan adanya kenaikan cairan *crevicular* gingiva pada pengguna kontrasepsi oral. Dimana cairan tersebut berfungsi sebagai protektif terhadap agen infeksi, akan tetapi juga oleh pengaruh-pengaruh hormon seks. Periendotelial dan sel mast jaringan gingiva akan menghilang sebagai respons terhadap hormon seks (Lindhe dan Branemark *dalam* Nawawi dkk., 1978/1979:7). Hadirnya hormon seks mungkin mempengaruhi hilangnya sel mast gingiva dengan melepaskan histamin dan enzim proteolitik (Spaziani dan Szego *dalam* Nawawi dkk., 1978/1979:7).

Adanya kenaikan derajat inflamasi jaringan gingiva pada pengguna kontrasepsi diduga oleh adanya respons yang berlebihan dari jaringan tersebut yang mana disebabkan oleh pengaruh rangsangan dari luar yang memudahkan terjadinya bakteri plak. Oleh karena situasi yang memungkinkan maka plak dapat menyebabkan kenaikan derajat inflamasi dan pembesaran gingiva (Nawawi dkk., 1978/1979:7).

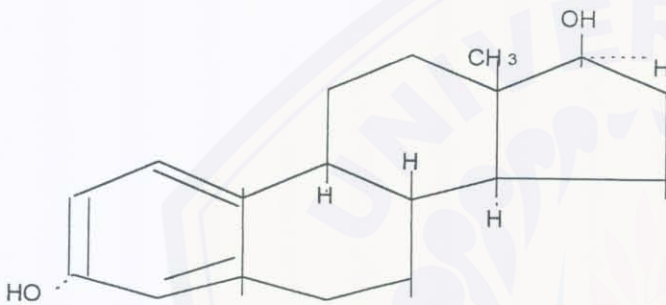
### 2.2.7 Prodynova

Menurut Winotopradjoko, dkk. (2002:190) *prodynova* berisi estradiol valerat yang merupakan derivat dari estrogen steroid yang digunakan secara per oral, dengan dosis pada manusia 1-2 mg/hari. Hampir semua sediaan estrogen



mudah diabsorpsi melalui saluran cerna dan mukosa kulit utuh (Ganiswarna, 1999:442).

Kecepatan ekskresi estrogen per oral dan pemberian intra vena melalui urin hampir sama, hal ini menunjukkan bahwa absorpsi secara per oral cepat dan lengkap. Ekskresi estrogen 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 di hati dan di jaringan lain jauh lebih lambat daripada estrogen alami (Ganiswarna, 1999:442-443).



Gambar 2. Struktur Kimia Estradiol  
Sumber : Soesilo, 2002:363.

## 2.3 Limfosit

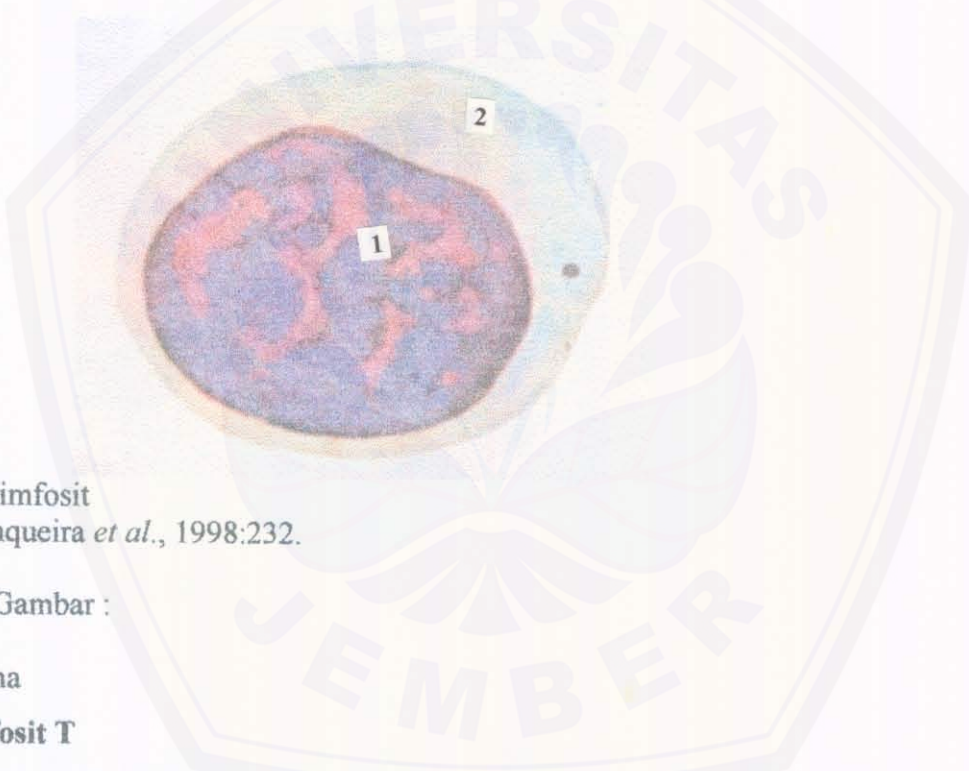
### 2.3.1 Definisi

Limfosit merupakan sel-sel mononuklear yang sitoplasmanya tidak mengandung granul-granul berwarna spesifik. Limfosit muncul dari rangkaian maturasi yang lebih sederhana daripada yang ada pada granulosit: limfoblas-prolimfosit-limfosit (Sodeman-Sodeman, 1991:140).

Menurut Price dan Wilson (1991:220) limfosit hampir selalu terdapat dimana-mana dalam tubuh, tetapi cenderung terpusat dalam jaringan-jaringan tertentu (jaringan limfoid) yang bersama-sama merupakan suatu sistem yang terkoordinasi. Komponen-komponen sistem ini mencakup kelenjar limfe, timus, jaringan limfoid yang berhubungan dengan permukaan mukosa dan sumsum tulang.

Di dalam darah manusia, limfosit merupakan sel-sel bulat dengan diameter bervariasi antara 6 sampai 8  $\mu\text{m}$ , walaupun beberapa di antaranya mungkin lebih. Jumlah limfosit adalah 20 sampai 35 % dari leukosit darah normal. (Leeson *et al.*, 1991:162).

Limfosit merupakan unsur kunci kekebalan tubuh. Sistem ini memiliki kemampuan yang menonjol dalam menghasilkan antibodi terhadap berjuta zat asing berlainan yang menyusup ke dalam tubuh. Di samping itu, sistem kekebalan mampu “mengingat”, sehingga pemaparan yang kedua kalinya pada senyawa asing menghasilkan respons lebih cepat (Ganong, 1998:506).



Gambar 3. Limfosit

Sumber : Junqueira *et al.*, 1998:232.

Keterangan Gambar :

1. inti
2. sitoplasma

### 2.3.2 Limfosit T

Limfosit T timbul dari sel induk di dalam sumsum tulang yang bermigrasi ke timus. Kemudian berdiferensiasi menjadi sel T dewasa dan meninggalkan timus. Sel T matur ikut aliran darah dan aliran limfe torakal dan juga berada di jaringan limfoid perifer (Robbins dan Kumar, 1992:142).

Jumlah limfosit T total limfosit pada manusia normal sekitar 70-80 %. Limfosit T banyak ditemukan dalam darah perivaskuler, *limph node*, duktus torasikus, dan sumsum tulang (Hokama dan Nakamura, 1982:12).



Sel T bertanggung jawab terhadap reaksi imun seluler dan mempunyai reseptor permukaan yang spesifik untuk mengenal antigen. Sel T yang diaktifkan mempunyai sedikit retikulum endoplasma kasar, tetapi penuh ribosom bebas (Leeson *et al.*, 1991:166).

### 2.3.3 Limfosit B

Limfosit B terdiri atas sekelompok sel-sel khusus menghasilkan antibodi (Robbins dan Kumar, 1992:144). Menurut Leeson *et al.* (1991:166) limfosit ini bertugas untuk memproduksi antibodi (*humoral antibody response*) yang berbeda dalam peredaran darah dan mengikat secara khusus dengan antigen asing yang menyebabkan terbentuknya antigen asing-tersangkut anti bodi (*antibody-coated foreign antigen*).

Jumlah limfosit B dalam total limfosit pada manusia normal sekitar 15 %. Bila limfosit B mendapat rangsangan yang sesuai, akan membelah diri beberapa kali dan berdiferensiasi menjadi sel plasma dalam jaringan dan menghasilkan imunoglobulin (Junqueira *et al.*, 1998:240)

## 2.4 Hipotesa

Pemberian estradiol valerat secara per oral dapat mempengaruhi jumlah limfosit pada jaringan gingiva mencit.



### III. METODE PENELITIAN

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

##### 3.1.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian adalah penelitian eksperimental laboratorium.

##### 3.1.2 Tempat Penelitian

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

##### 3.1.3 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Januari – Februari 2003.

#### 3.2 Variabel Penelitian

##### 3.2.1 Variabel Bebas

Estradiol valerat.

##### 3.2.2 Variabel Terikat

Jumlah limfosit pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C.

##### 3.2.3 Variabel Terkendali

1. Jenis kelamin mencit.
2. Berat badan mencit.
3. Umur mencit.
4. Prosedur penelitian.
5. Jenis estradiol valerat.
6. Dosis estradiol valerat.
7. Cara pemberian.

#### 3.3 Jumlah dan Kriteria Sampel

##### 3.3.1 Jumlah Sampel

Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian adalah 14 ekor mencit.

### 3.3.2 Kriteria Sampel

Kriteria sampel yang digunakan adalah sebagai berikut :

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

### 3.4 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.4.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah sebagai berikut :

- 1) mikroskop binokuler,
- 2) okuler mikrometer,
- 3) mikrotom,
- 4) kaca obyek,
- 5) *cover glass*,
- 6) masker,
- 7) *handschoen*,
- 8) sonde lambung,
- 9) *disposable syringe*,
- 10) skalpel,
- 11) pinset,
- 12) gunting,
- 13) *autoclave*,
- 14) kantung plastik,
- 15) rak kaca obyek,
- 16) tabung kaca serta tutupnya,
- 17) botol kecil,
- 18) kuas,
- 19) pipet tetes,
- 20) wadah untuk pengecatan,
- 21) gelas ukur,



- 22) timbangan untuk menimbang mencit,
- 23) wadah makan dan minum mencit,
- 24) *waterbath*.

### 3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah :

- 1) estradiol valerat,
- 2) parafin,
- 3) alkohol 80%, 95%, dan absolut,
- 4) *xylol*,
- 5) *formaldehyde* 10%,
- 6) *entellan*,
- 7) HE stain,
- 8) *immersion oil*,
- 9) jaringan gingiva,
- 10) *eter chloride*,
- 11) aquades,
- 12) air,
- 13) kapas.

### 3.5 Konversi Dosis Pemberian Estradiol valerat dari Manusia ke Mencit

Konversi dosis manusia ( $\pm 70$  kg) ke mencit ( $\pm 20$  gr) = 0,0026

Dosis estradiol valerat manusia per hari = 2 mg/hari

Dosis estradiol valerat mencit =  $0,0026 \times 2$  mg  
= 0,0052 mg/20 gr BB  
 $\approx 0,005$  mg/20 gr BB

### 3.6 Definisi Operasional

1. Estradiol valerat : derivat estrogen steroid yang digunakan pada pemakaian secara per oral, yang diencerkan sampai dengan dosis 0,005 mg/20 gr BB.

2. Limfosit : suatu sel yang intinya menutup sebagian besar sitoplasma disertai kromatin yang mengelompok dan berwarna gelap yang dapat dihitung dengan menggunakan mikroskop cahaya. Secara mikroskopis tampak inti yang relatif besar dengan sitoplasma sempit. Inti tampak bulat dan pada umumnya menunjukkan cekungan/lekukan pada satu sisi.

### 3.7 Prosedur Penelitian

#### 3.7.1 Tahap Persiapan

1. Mencit diadaptasikan dengan lingkungan selama  $\pm$  1 minggu dan diberi makan (beras) dan air minum.
2. Mempersiapkan estradiol valerat dengan cara, setiap 2 mg estradiol valerat dilarutkan dalam aquades sampai 20 ml (dosis 0,1 mg/ml estradiol valerat). Diambil 10 ml kemudian ditambah aquades sampai 20 ml (dosis 0,05 mg/ml estradiol valerat). Kemudian diambil 0,1 ml dari pengenceran yang kedua (dosis 0,005 mg/ml) siap diaplikasikan ke mencit.

#### 3.7.2 Tahap Pengelompokan Sampel

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

1. Kelompok I (kelompok kontrol)  
Tujuh (7) ekor mencit yang diberi makan dan minum. Setelah 5 minggu dihitung jumlah limfositnya.
2. Kelompok II (kelompok perlakuan)  
Tujuh (7) ekor mencit yang diberi estradiol valerat secara per oral. Setelah 5 minggu dihitung jumlah limfositnya.

#### 3.7.3 Tahap Pemberian Estradiol valerat

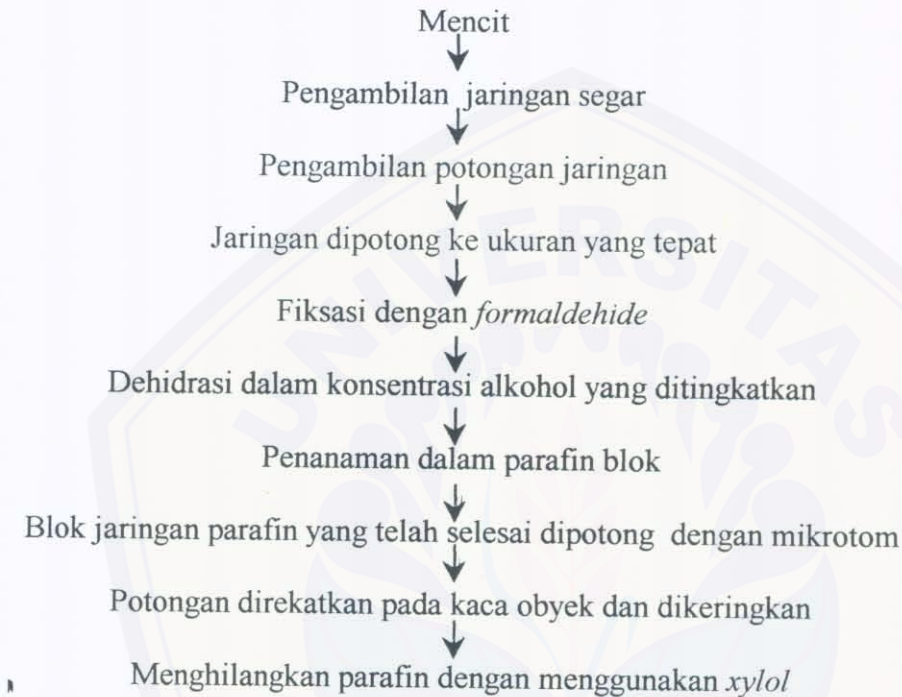
Estradiol valerat diberikan sesuai dengan dosis konversi manusia ke mencit yaitu 0,005 mg/20 gr BB. Dilakukan secara per oral sebanyak 0,1 ml dengan sondase. Pemberian setiap hari satu kali dalam kurun waktu yang tetap (setiap pukul 12.00-14.00 WIB) selama 5 minggu.

### 3.7.4 Tahap Preparasi Jaringan

Hewan coba dikorbankan dengan cara inhalasi dengan menggunakan *eter chloride*, selanjutnya dilakukan pengambilan jaringan gingiva.

### 3.7.5 Tahap Pembuatan Sediaan

Tahap pembuatan sediaan dapat dilihat pada bagan di bawah ini.



Gambar 4. Skema Tahap Pembuatan Sediaan Jaringan Gingiva  
Sumber : B. Ruppel dalam Sobotta-Hammersen, 1993:2.

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

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

1. Sediaan jaringan 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 jaringan 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 jaringan ke dalam alkohol 95 % selama 1 menit lalu ulangi dengan memasukkannya kembali ke dalam alkohol 95 % dalam wadah yang berbeda selama 1 menit.
4. Bilas sediaan jaringan dengan air mengalir selama 10 sampai 15 menit, mulailah dengan aliran lambat kemudian lebih kuat dengan tujuan menghilangkan semua kelebihan zat warna.
5. Sediaan jaringan digenangi dengan zat warna *Haematoxilin Mayer's* selama 15 menit. Sediaan jaringan 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 jaringan digenangi *Eosin* selama 15 detik sampai 2 menit.
8. Menurut Leeson *et al.*, (1991:9) sediaan jaringan 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 jaringan 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 jaringan 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 jaringan. Kemudian sediaan itu ditutup dengan kaca penutup dan dibiarkan mengering.

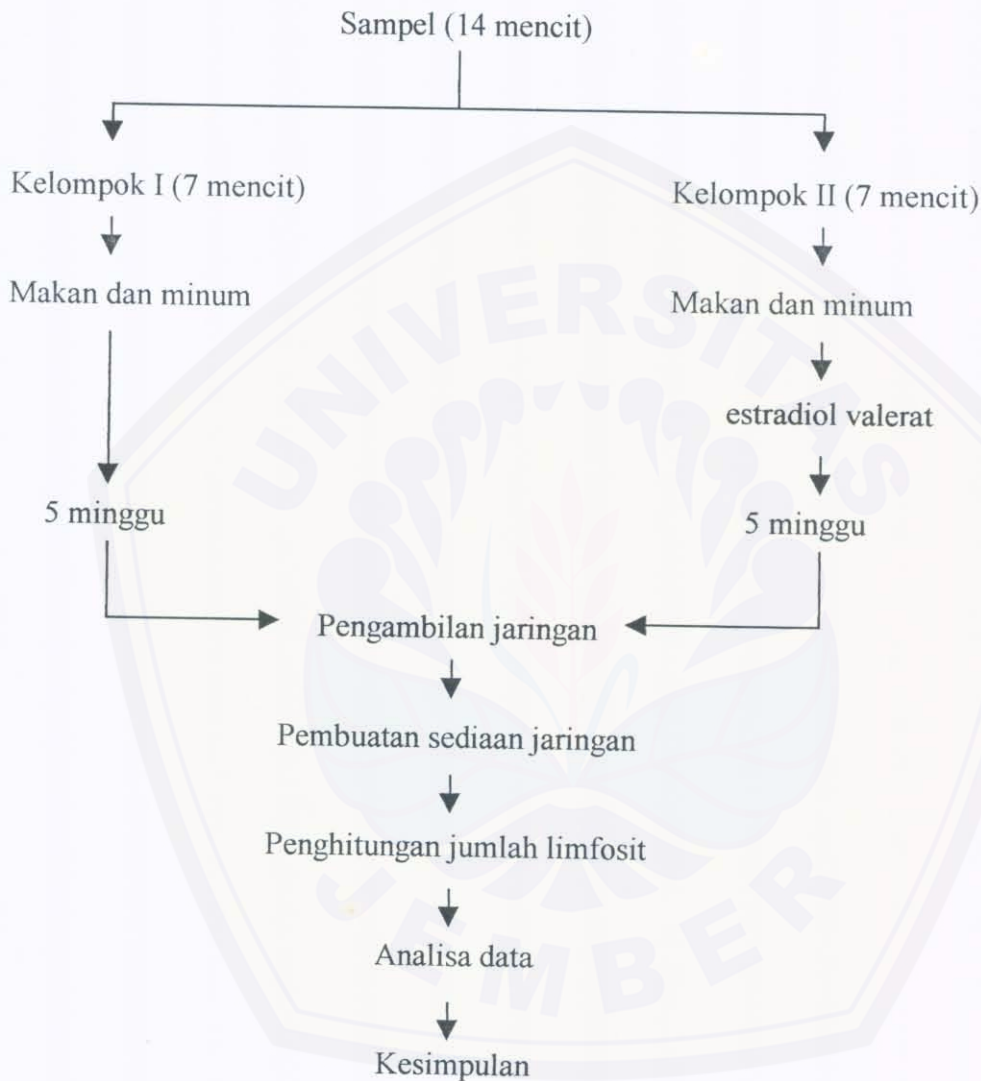
### 3.7.7 Tahap Penghitungan Jumlah Limfosit

Preparat dilihat di mikroskop binokuler dengan okular mikrometer dengan pembesaran 450x. Dibaca limfosit dengan menghitung kotak pada okuler mikromotor. Masing-masing preparat diambil empat lapang pandang. Setelah itu dinyatakan sebagai berikut.

1. - : skor 1, tidak tampak limfosit.
2. + : skor 2, limfosit sedikit.
3. ++ : skor 3, limfosit menyebar.

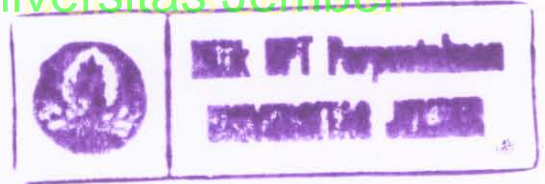
4. +++ : skor 4, limfosit banyak.
5. ++++ : skor 5, limfosit sangat banyak.

### 3.8 Alur Penelitian



### 3.9 Analisa Data

Data hasil penelitian kemudian ditabulasi dan dianalisa dengan menggunakan uji *Mann-Whitney U Test* dengan  $\alpha = 5\%$ .



IV. HASIL DAN ANALISA DATA

4.1 Hasil Penelitian

Data hasil pengamatan histologis dengan kriteria yang berdasarkan penampakan limfosit ditampilkan pada tabel berikut.

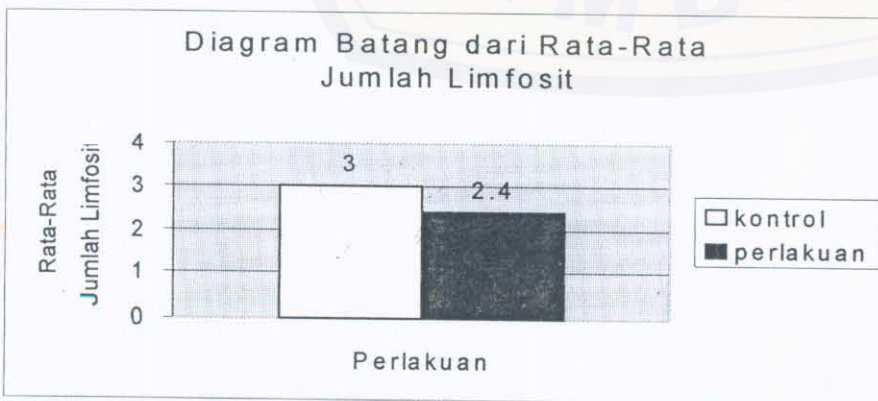
Tabel 1. Skor dari Hasil Pengamatan Histologis Limfosit

Kelompok Mencit	Sampel											
	Kontrol					Perlakuan						
	A	B	C	D	X	A	B	C	D	X		
1	4	3	3	3	3,25	3	2	2	3	2,5		
2	3	2	3	2	2,5	3	3	2	2	2,5		
3	3	3	3	3	3	2	2	3	3	2,5		
4	3	3	3	4	3,25	2	2	2	3	2,25		
5	4	3	3	3	3,25	3	2	2	2	2,25		
6	3	3	3	3	3	2	3	3	2	2,5		
7	3	3	3	2	2,75	2	2	2	2	2		
Total Rerata						21						16,5
						3						2,4

Keterangan :

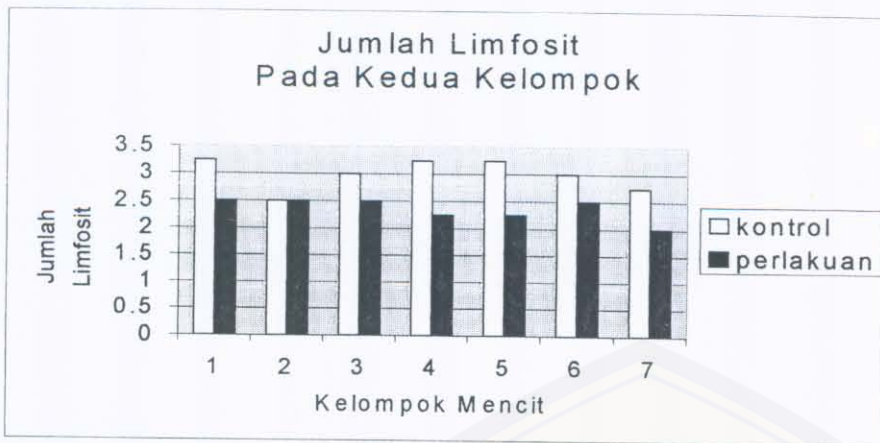
- A : lapang pandang 1
- B : lapang pandang 2
- C : lapang pandang 3
- D : lapang pandang 4
- X : rerata dari ke-4 lapang pandang

Diagram batang untuk rata-rata jumlah limfosit dan jumlah limfosit pada kedua kelompok dapat dilihat pada gambar 5 dan gambar 6.



Gambar 5. Rata-Rata Jumlah Limfosit





Gambar 6. Jumlah Limfosit Pada Kedua Kelompok

#### 4.2 Analisa Data Hasil Penelitian

Data hasil penelitian kemudian diuji dengan menggunakan uji non parametrik *Mann-Whitney U Test* untuk mengetahui perbedaan jumlah limfosit pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Uji Homogenitas yang digunakan adalah uji *Levene* dengan  $\alpha = 5\%$ .

Tabel 2. Hasil Uji Homogenitas Varian

Levene Statistic	<i>df1</i>	<i>df2</i>	<i>Sig.</i>
0,488	1	12	0,498

Keterangan :

*df* : derajat bebas

*Sig.* : probabilitas

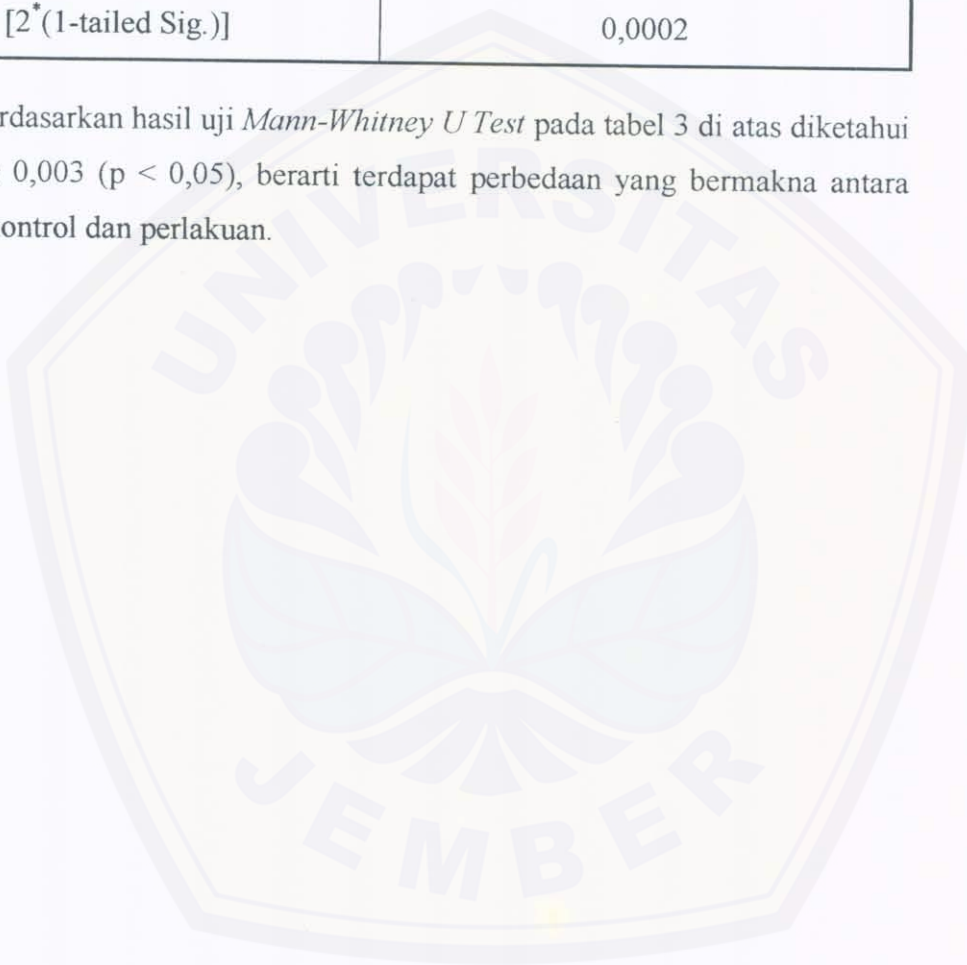
Berdasarkan pada tabel 2 di atas dapat diketahui probabilitas 0,498 ( $p > 0,05$ ). Dari hasil uji Homogenitas di atas berarti varian dari semua perlakuan adalah homogen.

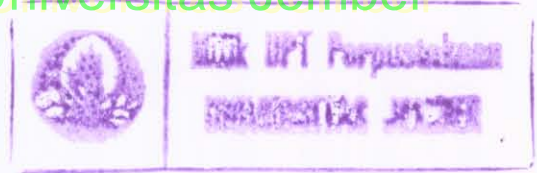
Setelah diketahui kedua varian data tersebut homogen, kemudian dilakukan uji *Mann-Whitney U Test* dengan  $\alpha = 5\%$ , untuk mengetahui perbedaan jumlah limfosit pada kedua kelompok perlakuan.

Tabel 3. Hasil Uji *Mann-Whitney U Test*

	Limfosit
Mann-Whitney U	2,000
Wilcoxon W	30,000
Z	-2,961
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,003
Exact Sig. [2* (1-tailed Sig.)]	0,0002

Berdasarkan hasil uji *Mann-Whitney U Test* pada tabel 3 di atas diketahui probabilitas 0,003 ( $p < 0,05$ ), berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan.





## V. PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa ada penurunan jumlah limfosit yang signifikan pada mencit yang diberi estradiol valerat (estrogen) bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Peningkatan estrogen di dalam tubuh dapat menyebabkan pembuluh darah tepi mengalami vasodilatasi disertai pengurangan resistensi kapiler dengan adanya kenaikan permeabilitas pembuluh darah tersebut (Schultz-Haudt *dalam* Nawawi dkk., 1978/1979:4).

Untuk memasuki sel, estrogen-estrogen plasma berikatan dengan globulin pengikat hormon seksual. Di dalam sel, ikatan tersebut akan terurai kemudian estrogen berikatan dengan reseptornya. Reseptor estrogen ditemukan terutama dalam nukleus yang berikatan dengan *heat shock protein 90* (Hsp 90) yang menyebabkan reseptor tersebut stabil (Katzung, 2002:616 dan Greenspan dan Baxter, 2000:409). Ikatan hormon pada reseptornya akan mengubah konformasinya dan merilisnya dari protein-protein stabilisasi (Hsp 90) membentuk homodimer-homodimer yang berikatan dengan sekuens nukleotida spesifik yang disebut *estrogen respons elements* (EREs) sebagai promotor berbagai gen dan pengaturan transkripsinya. Reseptor ini kemungkinan juga mengikat faktor transkripsi lain untuk mempengaruhi efek faktor transkripsi ini pada gen responsifnya. Konsentrasi relatif dan tipe reseptor, koregulator reseptor, dan faktor-faktor transkripsi menghasilkan spesifitas sel terhadap kerja-kerja hormon (Katzung, 2002:616).

Penggunaan kontrasepsi oral (estradiol valerat), situasi produksi hormonnya mirip dengan masa kehamilan (Kalkwarf, 1978 *dalam* Genco *et al.*, 1990:221). Pada wanita pengguna kontrasepsi oral mendapatkan peningkatan prevalensi gingivitis (Lindhe dan Bjorn, 1967; Lindhe *et al.*, 1969; El-Ashiry *et al.*, 1970; Lindhe dan Atstrom, 1967; Lindhe dan Branemark, 1968; Samant *et al.*, 1967 *dalam* Genco *et al.*, 1990:221). Kenaikan derajat peradangan gingiva pada pengguna kontrasepsi oral diduga oleh adanya respons yang berlebihan dari jaringan tersebut yang disebabkan oleh pengaruh dari luar yaitu bakteri plak,



karena situasi yang memungkinkan maka bakteri plak dapat menyebabkan kenaikan derajat peradangan gingiva (Nawawi, dkk., 1978/1979:7). Pada penelitian Karnman dan Loesche dalam Harmono (2003:23), mendapatkan bahwa estrogen dapat mempengaruhi flora mikrobial ekologi sub gingiva. Mereka berpendapat bahwa perubahan keadaan hormon ini mempengaruhi peradangan gingiva. Menurut Lindhe dan Bjorn dalam Nawawi dkk. (1978/1979:3-4), adanya kenaikan cairan crevicular gingiva pada pengguna kontrasepsi oral. Perubahan jumlah cairan gingiva ini sangat berhubungan dengan perubahan dan dilatasi kapiler. Kenaikan daya permeabilitas ini menyebabkan sirkulasi darah setempat menjadi lebih lambat, sehingga mengakibatkan terjadinya eksudasi cairan radang (Tilikaratne *et al.*, 2000 dan Jensen, 1981 dalam Harmono, 2003:21). Penurunan jumlah limfosit dalam penelitian ini kemungkinan merupakan respons radang yang terjadi dalam keadaan akut, dengan ditandai migrasi protein plasma dan leukosit yang meninggalkan sirkulasi darah menuju lokasi jejas sehingga didapatkan jumlah PMN neutrofil dan monosit yang meningkat pada jaringan gingiva (Lawler *et al.*, 1992:9-12).

Estrogen dapat menyebabkan penurunan produksi sitokin seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan prostaglandin (Pacifici, 1996; Cohen-Solal *et al.*, 1999; Miyagi *et al.*, 1993 dalam Reinhardt *et al.*, 1999:70:8:82, dan Morishita *et al.*, 1999:757-758). Mekanismenya dengan jalan menghambat sel T yaitu sel TH (*T-Helper*) dan TC (*T-Cytotoxic*) yang berperan dalam respons imun seluler. Sel TH memegang peran utama dalam mengaktivasi sel efektor yaitu sel TC dan sel B, yang akan menghasilkan antibodi untuk respons imun humoral. Apabila aktivasi sel T terhambat maka sitokin yang dilepas juga sedikit. Salah satu sitokin yang menurun adalah *lymphocyte-activating factor* (LAF). LAF berperan dalam maturasi dan proliferasi sel T. (Nugrohowati, 1997:70).

Dari uraian di atas, bahwa pemberian estrogen (estradiol valerat) **kemungkinan dapat menghambat *lymphocyte-activating factor* (LAF)** yang mampu menstimulasi proliferasi dan maturasi sel T. Sehingga apabila aktivitas LAF ini dihambat maka proliferasi dan maturasi sel T juga akan terhambat.



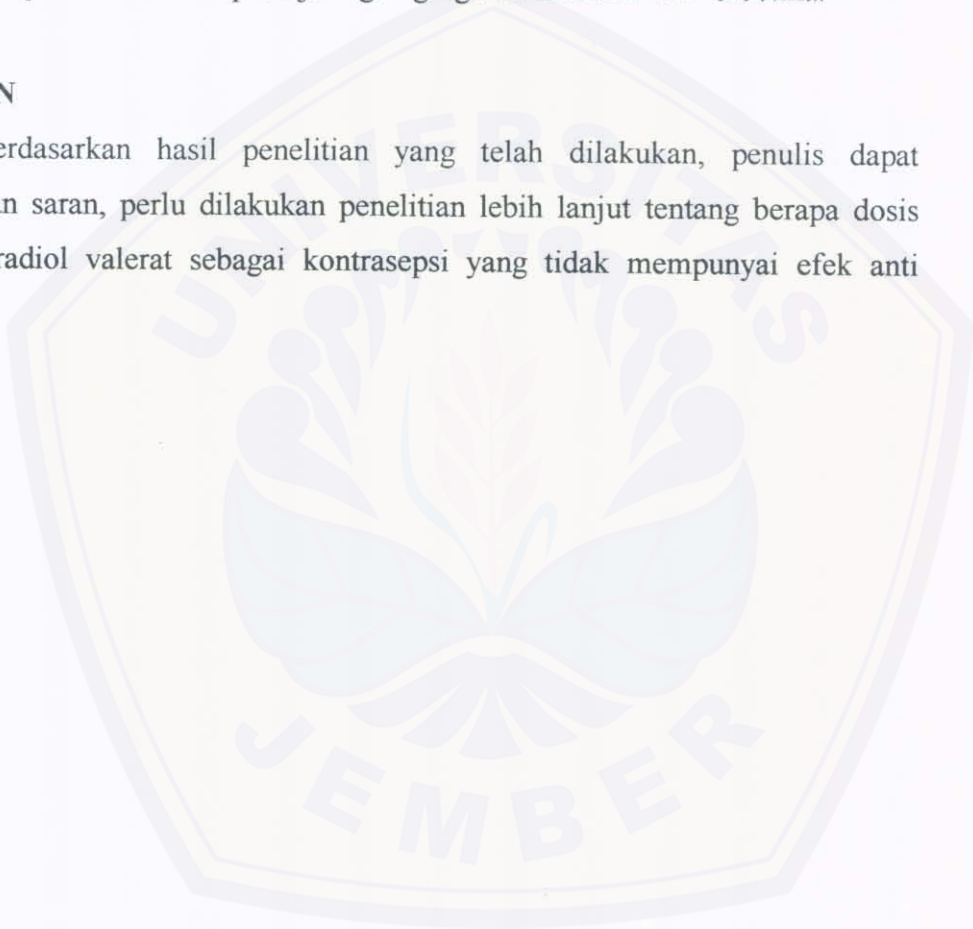
## VI. KESIMPULAN DAN SARAN

### 6.1 KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian tentang pemberian estradiol valerat secara per oral selama 5 minggu terhadap jumlah limfosit pada jaringan gingiva mencit BALB-C betina dapat disimpulkan, bahwa pemberian estradiol valerat dapat menurunkan jumlah limfosit pada jaringan gingiva mencit BALB-C betina.

### 6.2 SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, penulis dapat memberikan saran, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang berapa dosis efektif estradiol valerat sebagai kontrasepsi yang tidak mempunyai efek anti inflamasi.





DAFTAR PUSTAKA

- Baulieu, E. E. dan P. A. Kelly. 1990. *Hormones from Molecules to Disease*. New York:Hermann.
- Carruthers, S. G., B. B. Hoffman, K. L. Melmon, dan D. W. Nierenberg. 2000. *Clinical Pharmacology*. Malaysia:Mc Graw-Hill.
- Dewanti, I. D. A. R. 2000. *Karakteristik Sel Pada Gingivitis Akibat Respons Estrogen Dengan metode Immunofluorescen*. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
- Ganiswarna. 1999. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4. Jakarta:Gaya Baru.
- Ganong, W. F. 1998. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 17. Alih Bahasa : Widjajakusumah. Judul Asli : "Review of Medical Physiology, 1995". Jakarta:EGC.
- Genco, R. J., H. M. Goldman, dan D. W. Cohen. 1990. *Contemporary Periodontics*. The C. V. Mosby Company.
- Greenspan, F. S. dan J. D. Baxter. 2000. *Endokrinologi Dasar dan Klinik*. Edisi 4. Alih Bahasa : C. Wijaya, R. F. Maulany, dan S. Samsudin. Judul Asli : "Basic and Clinical Endocrinology, 1994". Jakarta:EGC.
- Guyton, A. C. dan J. E. Hall. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Cetakan I. Alih Bahasa : I. Setiawan, Ken Ariata Tengadi, dan A. Santos. Judul Asli : "Text Book of Medical Physiology, 1996. Jakarta:EGC.
- Harmono, Happy. 2003. Tesis : *Pengaruh Pemberian Kontrasepsi Oral Kombinasi (Ethinilestradiol-Levonorgestrol) Terhadap Gambaran Mikroskopis Gingiva Tikus Betina Jenis Wistar (Rattus norvegicans)*. Surabaya:FKG UNAIR.
- Hokama, Y. dan R. M. Nakamura. 1982. *Immunology and Immunopathology Basic Concepts*. USA. Library of Congres Catalog Card.
- Junqueira, L. C., J. Carneiro, dan R. O. Kelly. 1998. *Histologi Dasar*. Edisi 8. Alih Bahasa : Tambajong. Judul Asli : "Basic Histology, 1995". Jakarta:EGC.
- Katzung, B. G. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Alih Bahasa : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Judul Asli : "Basic and Clinical Pharmacology Ed 8, 2001". Jakarta:Salemba Medika.



- Lawler, W., Ali Ahmed, dan Willian Hume J. 1992. *Buku Pintar Patologi Untuk Kedokteran Gigi*. Alih Bahasa : Djaya. Judul Asli : "Essential Pathology for Dental Students, 1987". Jakarta:EGC.
- Leeson, T. S., C. R. Leeson, dan A. A. Paparo. 1991. *Buku Ajar Histologi*. Alih Bahasa : S. K. Siswojo, J. Tambajong, S. Wonodirekso, I. A. Suryono, R. Tanzi, R. Soeharto, S. Roewijoko, dan M. Martoprawiro. Judul Asli : "Text Book of Histology, 1985". Jakarta:EGC.
- Mansjoer, A. dkk. 1999. *Kapita Selekta Kedokteran*. Edisi 3. Jakarta:Media Aesculapius.
- Mochtar, R. 1998. *Sinopsis Obstetri (Obstetri Operatif-Obstetri Sosial)*. Edisi 2. Jilid 2. Jakarta:EGC.
- Morishita, M., M. Miyagi, dan Y. Iwamoto. 1998. Effect of Sex Hormones on Production of Interleukin-1 by Human Peripheral Monocytes. *Journal of Periodontology* 70:7:L757-760:1999. Chicago:The American Academy of Periodontology.
- Murray, R. K., D. K. Granner, P. A. Mayes, dan V. W. Rodwell. 1999. *Biokomia Harper*. Edisi XXIV. Alih Bahasa : A. Hartono. Judul Asli : "Harper's Biochemistry, 1996". Jakarta:EGC.
- Nawawi, S., M. Anwar, dan H. Boedihardjo. 1978/1979. *Laporan Penelitian : Pengaruh Oral Contraceptive Pada Jaringan Gusi*. Yogyakarta. Lembaga Penelitian UGM.
- Nugrohowati. 1997. Pengaruh Menstruasi Terhadap Gejala Klinis Pulpitis. *Jurnal Kedokteran Gigi UI vol. 4 ed.khusus KPPIKG XI 1997*.
- Price, S. A. dan L. M. Wilson. 1991. *Patofisiologi Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit*. Edisi 2. Alih Bahasa : Adji Dharmas. Judul Asli : "Clinical Concepts of Disease Processes, 1982". Jakarta:EGC.
- Reinhardt, R. A., J. B. Payne, C. A. Maze, K. D. Patil†, S. J. Gallagher†, dan J. S. Mattson†. Influence of Estrogen and Osteopenia/Osteoporosis on Clinical Periodontitis in Postmenopausal Women. *Journal of Periodontology* 70:8:1999. Chicago:The American Academy of Periodontology.
- Robbins, S. L. dan V. Kumar. 1992. *Buku Ajar Patologi*. Edisi 4. Alih Bahasa : Staf Pengajar Lab. Patologi Anatomi FK UNAIR. Judul Asli : "Basic Pathology, 1987". Jakarta:EGC.

- Roeslan, Boedi Oetomo. 2002. *IMUNOLOGI ORAL Kelainan di Dalam Rongga Mulut*. Jakarta:Balai Pustaka FK UI.
- Ross, M. H. dan Edward, J. R. 1985. *Histology : A Text and Atlas*. New York:J. B. Lippincott Company.
- Siswandono dan B. Soekardjo. 1995. *Kimia Medisinal*. Surabaya:Airlangga University Press.
- Sobotta dan F. Hammersen. 1993. *Histologi : Atlas Berwarna Anatomi Mikroskopik*. Edisi 3. Alih Bahasa : P. Andrianto. Judul Asli : "Histology : Color Atlas of Microscopic Anatomy, 1985". Jakarta:EGC.
- Sodeman, W. A. dan T. M. Sodeman. 1991, *Patofisiologi*. Edisi 7. Jilid I. Alih Bahasa : Widjaya dan Suryono. Judul Asli : "Pathologic Physiology, 1985". Jakarta:Hipokrates.
- Soesilo, S. 2002. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Cetakan Ulang. Jakarta:KORPRI Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Sudiana, I. K. tth. *Technik Praktis untuk Jaringan dan Sel*. Bali: C. V. Dharma Shandi.
- Wiknjosastro, H. 1999. *Ilmu Kebidanan*. Edisi 3. Jakarta:Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- Winotopradjoko, M., K. Patra, K. Ritiasa, Hamid, E. Sosialine, M. D. Prajitno, Utami, Kustinah, K., dan Swarmini. 2002. *Informasi Spesialite Obat Indonesia*. Jakarta:Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia.

Lampiran 1. Analisa Data *Mann-Whitney U Test*

Tests of Normality

		LIMFOSIT	
		PERLAKUAN	
		kontrol	estradiol valerat
Kolmogorov-Smirnov	Statistic	.235	.338
	df	7	7
	Sig.	.200*	.015
Shapiro-Wilk	Statistic	.856	.769
	df	7	7
	Sig.	.139	.020

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

**Mann-Whitney Test**

Test Statistics<sup>b</sup>

	LIMFOSIT
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	30.000
Z	-2.961
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: PERLAKUAN



Lampiran 2. Foto Penelitian

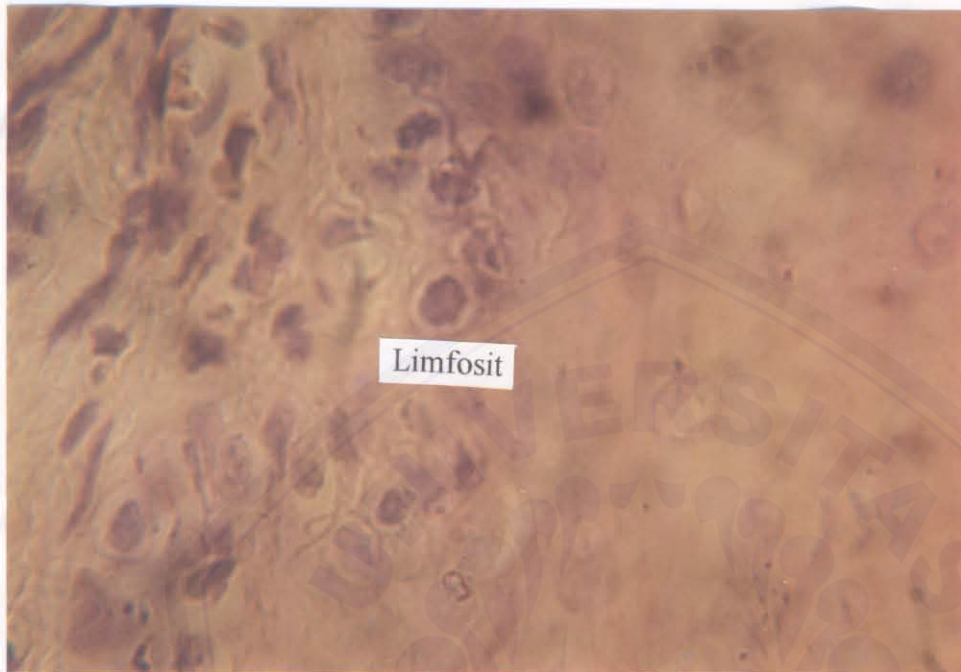
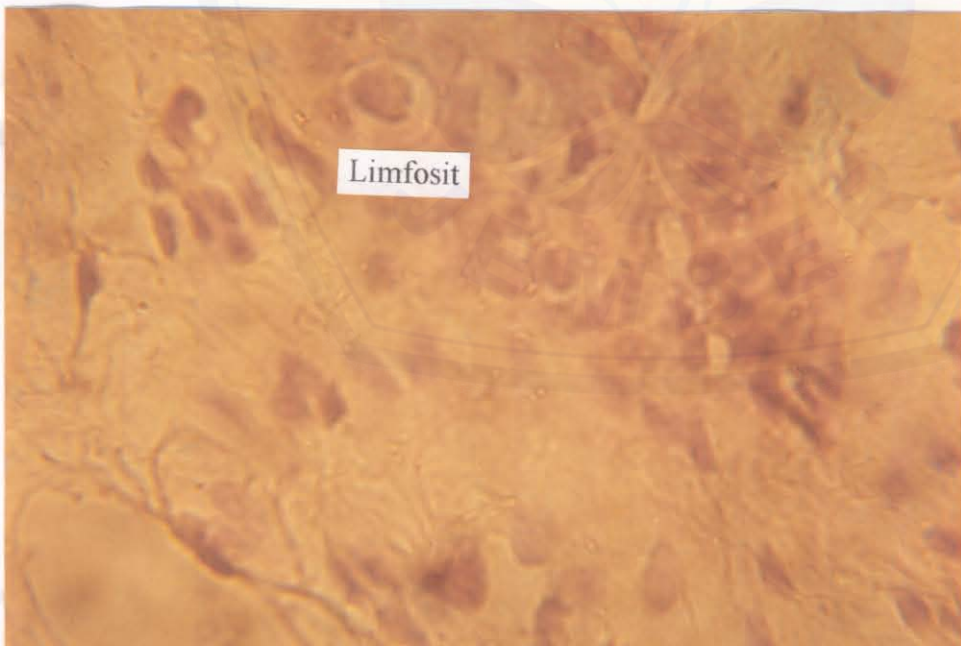


Foto 1. Limfosit Pada Kelompok Kontrol (Pembesaran 1000 X)



Lampiran 2. (lanjutan)



Foto 3. Bahan-bahan Penelitian

Keterangan :

- 1) parafin,
- 2) alkohol absolut,
- 3) *xylol*,
- 4) formalin 10 %,
- 5) *entellan*,
- 6) HE stain,
- 7) *immersion oil*,
- 8) jaringan gingiva,
- 9) jaringan tulang.

(dilanjutkan)

Lampiran 2. (lanjutan)



Foto 4. Alat-alat Penelitian

Keterangan :

- 1) mikroskop binokuler,
- 2) mikrotom,
- 3) kaca obyek,
- 4) *cover glass*,
- 5) masker,
- 6) *handschoen*,
- 7) sonde lambung,
- 8) *disposable syringe*,
- 9) skalpel,
- 10) pinset,
- 11) gunting.

(dilanjutkan)



Lampiran 2. (lanjutan)



Foto 5. Alat-alat Penelitian

Keterangan :

- 1) *waterbath*,
- 2) *autoclave*.

(dilanjutkan)



Lampiran 2. (lanjutan)



Foto 6. Perlakuan Pemberian Estradiol valerat

