

**JUMLAH MAKROFAG PADA JARINGAN GINGIVA
MENCIT BALB-C YANG DIBERI PROGYNOVA
(estradiol valerat) SECARA PERORAL
(Penelitian Eksperimental Laboratoris)**

**KARYA TULIS ILMIAH
(SKRIPSI)**



Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Guna
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi
pada Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Jember



Oleh :

Terima	26 APR 2004	Klass	615.366
No. Induk		ANA	J.

Khoirul Anam
991610101055

Pembimbing :

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

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS JEMBER
2003**

**JUMLAH MAKROFAG PADA JARINGAN GINGIVA
MENCIT BALB-C YANG DIBERI *PROGYNOVA*
(estradiol valerat) SECARA PERORAL
(*Penelitian Eksperimental Laboratoris*)**

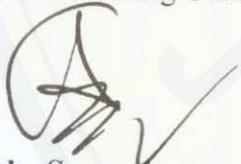
**KARYA TULIS ILMIAH
(SKRIPSI)**

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

oleh :

Khoirul Anam
991610101055

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 : Rabu

Tanggal : 8 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

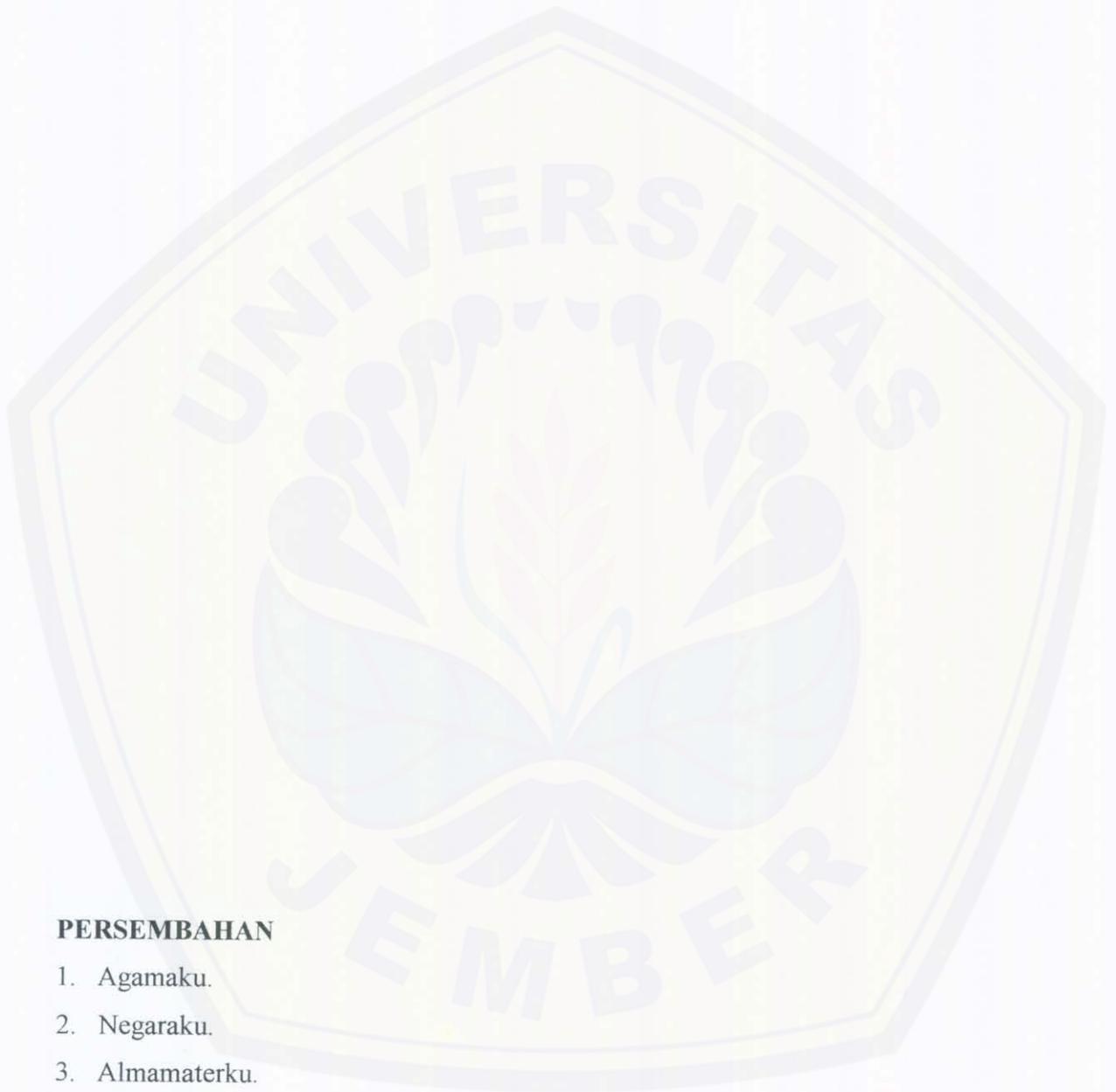


drg. Zahreni Hamzah, M.S
NIP. 131 558 576



MOTTO

Bacalah dengan menyebut nama Tuhan mu yang menciptakan, Dia telah menciptakan manusia dari segumpal darah. Bacalah, dan Tuhanmulah Yang Maha Pemurah, Yang mengajar manusia dengan perantara kalam. Dia mengajarkan kepada manusia apa yang tidak diketahuinya (Al A'laq:1-5).



PERSEMBAHAN

1. Agamaku.
2. Negaraku.
3. Almamaterku.
4. Keluargaku.
5. Semua yang telah membimbing aku.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

Syukur alhamdulillah segala puji bagi Allah atas limpahan karunia-Nya serta shalawat dan salam untuk Nabi Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul **JUMLAH MAKROFAG PADA JARINGAN GINGIVA MENCIT BALB-C YANG DIBERI PROGYNOVA (estradiol valerat) SECARA PERORAL.**

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

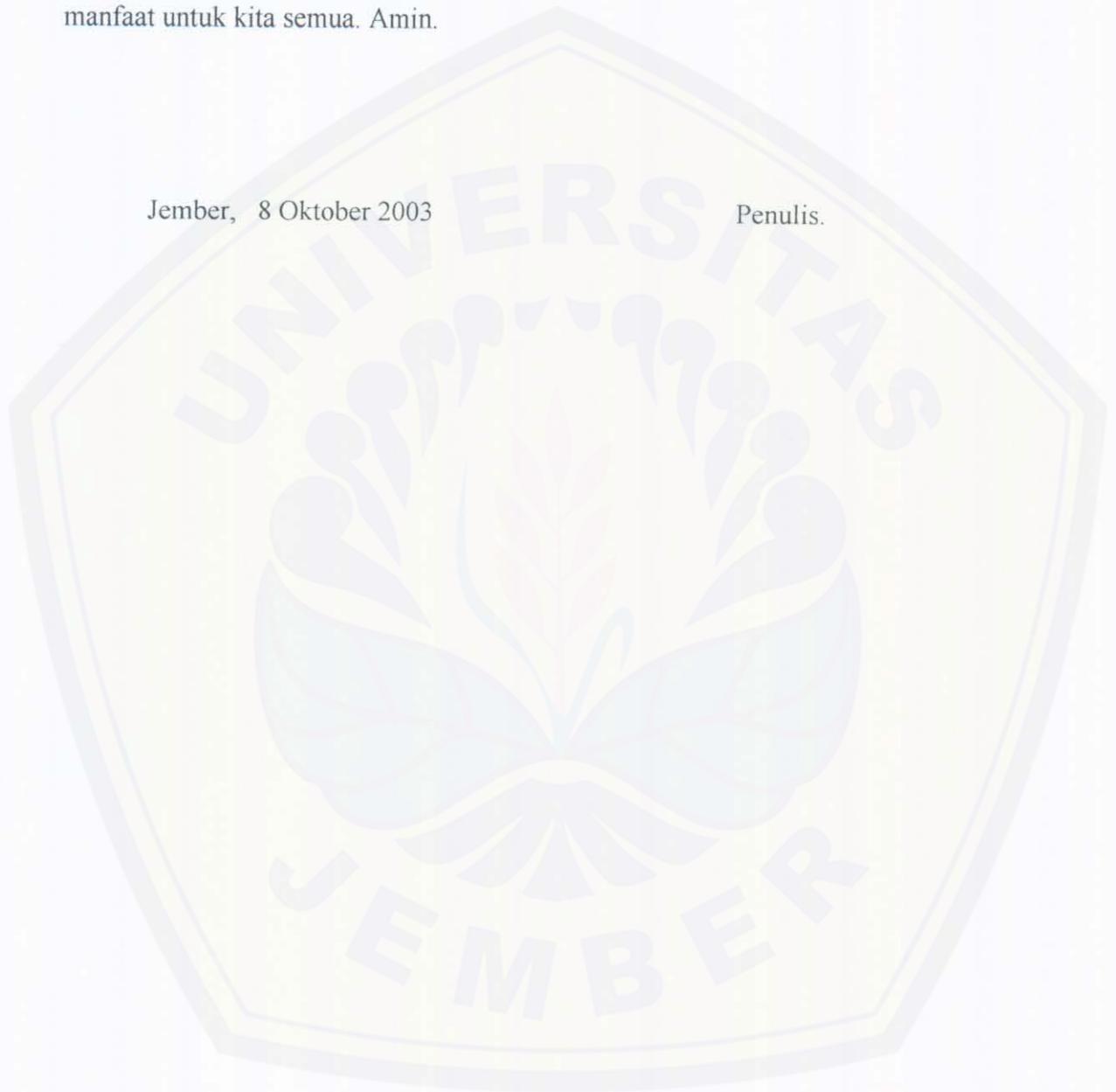
1. drg. Zahreni Hamzah, M.S selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang telah berkenan memberikan kesempatan untuk penulis hingga terselesainya penulisan ini.
2. Prof. dr. Soenarjo, selaku Dosen Pembimbing Utama dan drg. IDA. Ratna Dewanti, M. Si selaku Dosen Pembimbing Anggota yang 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 Dosen Staf Pengajar di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember atas materi-materi kuliah yang telah diberikan.
5. Orang Tua aku dan semua keluargaku yang tercinta terima kasih atas do'a dan restunya.
6. Dian Yustika yang telah sabar menemaniku dalam mencari literatur dan mengetik.
7. Mas Agus dan Mas Bagus atas bantuan tenaga dan pikirannya selama kami penelitian.
8. Hafiedz, Naning, Yetty, Irma, dan Firdi atas kerjasamanya.
9. Teman-teman angkatan '99, senior dan junior Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember atas bantuannya.

10. Semua pihak yang telah membatu serta memberikan dorongan pada penulis selama proses penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini.

Akhirnya penulis berharap agar Karya Tulis Ilmiah ini dapat memberikan manfaat untuk kita semua. Amin.

Jember, 8 Oktober 2003

Penulis.



DAFTAR ISI

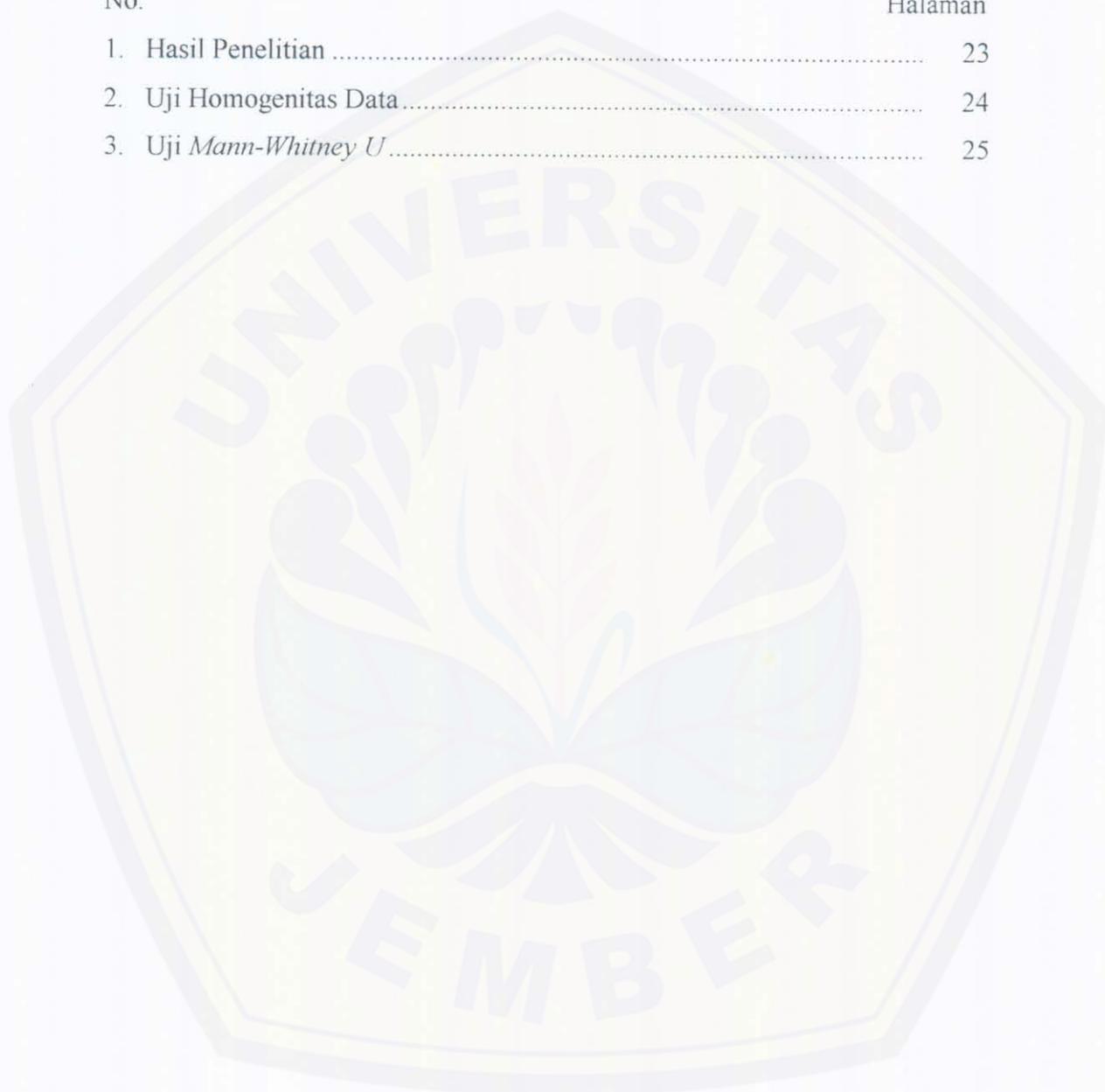
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
RINGKASAN	xiv
I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	2
1.3.2 Tujuan Khusus.....	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Estrogen	3
2.1.1 Gambaran Umum	3
2.1.2 Fungsi	3
2.1.3 Biosintesa	4
2.1.4 Katabolisme.....	5
2.1.5 Transpor.....	5
2.1.6 Regulasi	6

2.1.7	Mekanisme Kerja	7
2.1.8	Estradiol	9
2.1.9	Pengaruh <i>Progynova</i> (estradiol valerat) terhadap Jaringan Gingiva	9
2.1.10	<i>Progynova</i>	10
2.2	Makrofag	11
2.2.1	Gambaran Umum	11
2.2.2	Fungsi	12
2.2.3	Pembentukan	12
2.2.4	Distribusi	13
2.2.5	Kemotaksis	14
2.2.6	Fagositosis	15
2.3	Hipotesa	15
III. METODE PENELITIAN		
3.1	Jenis, Tempat, dan Waktu Penelitian	16
3.1.1	Jenis Penelitian	16
3.1.2	Tempat Penelitian	16
3.1.3	Waktu Penelitian	16
3.2	Variabel Penelitian	16
3.2.1	Variabel Bebas	16
3.2.2	Variabel Terikat	16
3.2.3	Variabel Terkendali	16
3.3	Jumlah dan Kriteria Sampel	17
3.3.1	Jumlah Sampel	17
3.3.2	Kriteria Sampel	17
3.4	Alat dan Bahan Penelitian	17
3.4.1	Alat Penelitian	17
3.4.2	Bahan Penelitian	18
3.5	Konversi Dosis Pemberian <i>Progynova</i> dari Manusia ke Mencit ..	18
3.6	Definisi Operasional	18

3.7	Prosedur Penelitian.....	19
3.7.1	Tahap Persiapan	19
3.7.2	Tahap Pengelompokan Sampel	19
3.7.3	Tahap Pemberian <i>Progynova</i> (estradiol valerat).....	19
3.7.4	Tahap Preparasi Jaringan	20
3.7.5	Tahap Pembuatan Sediaan	20
3.7.6	Tahap Pengecatan Hematoxilin Eosin	20
3.7.7	Tahap Penghitungan Jumlah Makrofag.....	21
3.8	Alur Penelitian.....	22
3.9	Analisa Data	22
IV.	HASIL DAN ANALISA DATA	
4.1	Hasil.....	23
4.2	Analisa Data Hasil Penelitian.....	24
V.	PEMBAHASAN	26
VI.	KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1	Kesimpulan.....	28
6.2	Saran.....	28
	DAFTAR PUSTAKA	
	LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

No.	Halaman
1. Hasil Penelitian	23
2. Uji Homogenitas Data	24
3. Uji <i>Mann-Whitney U</i>	25

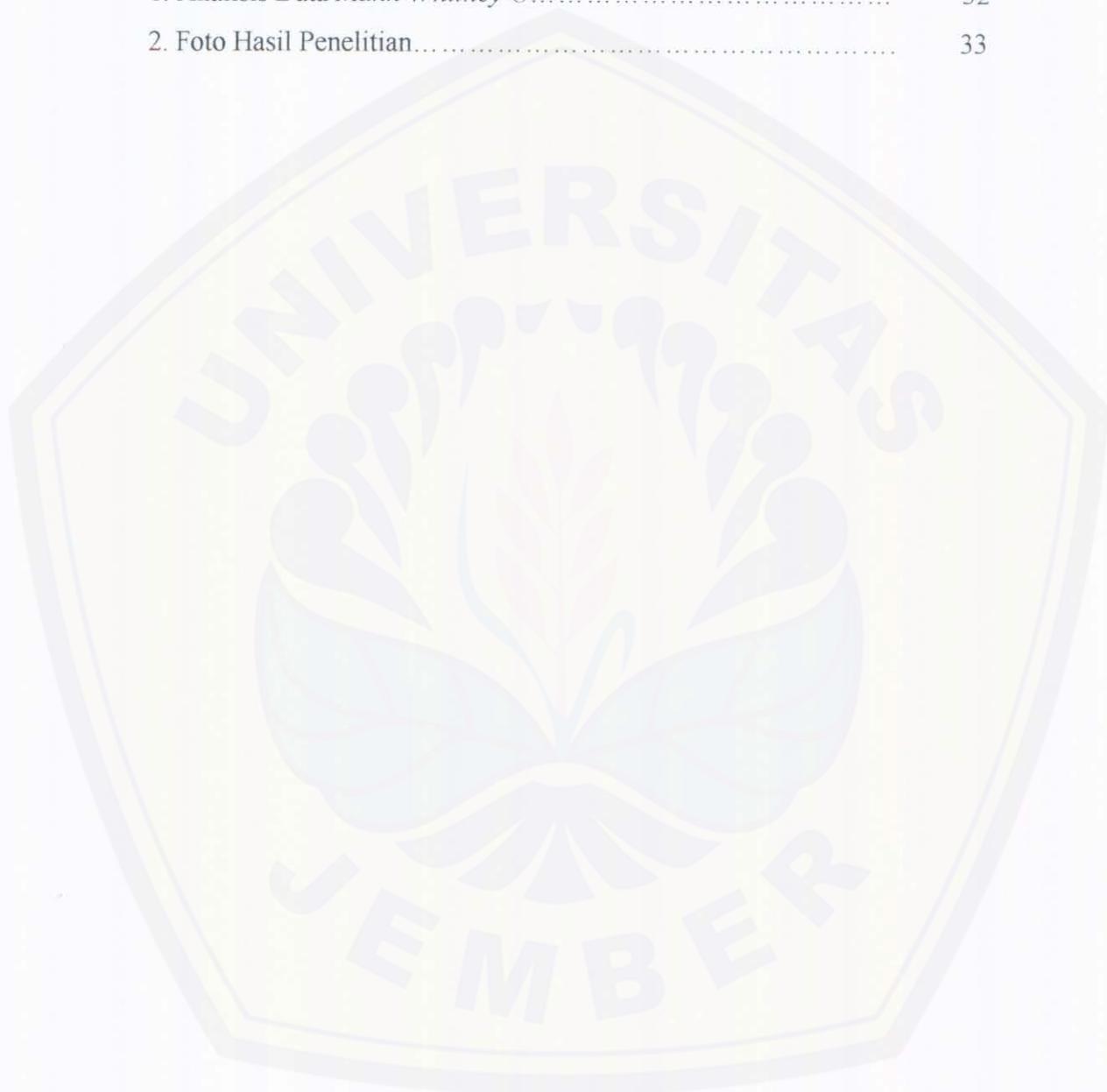


DAFTAR GAMBAR

No.	Halaman
1. Bagan Estrogen	3
2. Bagan Pembentukan Estrogen dari Kolesterol	4
3. Pengaturan Hormon di dalam Tubuh Manusia	7
4. Interaksi Hormon Steroid dengan Reseptor	8
5. Struktur Kimia Estradiol	9
6. Pembentukan Sel Darah Putih	13
7. Distribusi Makrofag di dalam Tubuh	14
8. Diagram Batang dari Rata-rata Jumlah Makrofag	24
9. Diagram Batang Jumlah Makrofag pada Kedua Kelompok	24

DAFTAR LAMPIRAN

No.	Halaman
1. Analisis Data <i>Mann-Whitney U</i>	32
2. Foto Hasil Penelitian.....	33



RINGKASAN

KHOIRUL ANAM, NIM. 991610101055, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, “JUMLAH MAKROFAG PADA JARINGAN GINGIVA MENCIT BALB-C YANG DIBERI *PROGYNOVA* (estradiol valerat) SECARA PERORAL“ di bawah bimbingan Prof. dr. Soenarjo dan drg. IDA. Ratna Dewanti, M.Si.

Titik awal yang paling baik untuk memahami inflamasi kronis ialah monosit dan keturunannya, yaitu makrofag. Makrofag dapat memfagositosis jauh lebih banyak bakteri dan partikel yang jauh lebih besar (bahkan termasuk neutrofil itu sendiri dan sejumlah besar jaringan nekrotik), daripada yang dapat dilakukan oleh neutrofil. Makrofag juga sangat berperan untuk memenuhi pembentukan antibodi.

Progynova berisi estradiol valerat yang merupakan derivat dari estrogen steroid yang digunakan pada pemakaian secara peroral, dengan dosis pada manusia 1-2 mg/hari. Komposisi dari *progynova* dalam satu tabletnya mengandung 2 mg estradiol valerat, ester valerat dari estradiol dan estrogen asli.

Tujuan, membandingkan jumlah makrofag pada jaringan gingiva mencit BALB-C betina yang diberi *progynova* (estradiol valerat) secara peroral 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 1-20-bulan, dan tidak hamil dan dalam keadaan sehat. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok 1 (kelompok kontrol) terdiri 7 mencit dan kelompok 2 (kelompok perlakuan). Mencit pada kelompok 1 dan 2 diberi makan beras dan minum aqua kumunan kemudian mencit pada kelompok 2 diberi *progynova* (estradiol valerat) dengan dosis 0,005mg/20gr BB selama 5 minggu. Setelah 5 minggu, mencit pada masing-masing kelompok diambil jaringan gingivanya dan dihitung jumlah makrofagnya di bawah mikroskop cahaya.

Hasil penelitian, didapatkan jumlah makrofag yang meningkat pada kelompok 2 (kelompok perlakuan) daripada kelompok 1 (kelompok kontrol).



I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tubuh kita sepanjang waktu terpapar dengan bakteri, virus, jamur, dan parasit. Semuanya terjadi secara normal dan dalam berbagai tingkat pada kulit, mulut, jalan nafas, traktus internal, membran yang melapisi mata, dan bahkan traktus urinaria (Guyton dan Hall, 1997:543).

Estrogen endogen pada manusia terdiri dari estradiol, estriol, dan estron. Sekresi estradiol paling banyak dan potensi estrogeniknya juga paling kuat. Oksidasi estradiol menjadi estron dan hidrasi estron menjadi estriol terutama terjadi di hati, ketiga jenis estrogen tersebut diekskresikan melalui urin dalam bentuk konjugasi dengan asam sulfat atau asam glukuronat (Ganiswarna, 1999:440).

Estrogen sintetik paling banyak digunakan untuk kontrasepsi oral dalam kombinasi dengan progestin. Sekarang mulai digunakan dalam kontrasepsi suntikan jangka panjang bersama derivat progestin terutama ester estrogen alam, antara lain estradiol sipionat. Terapi pengganti estrogen, dapat mengatasi keluhan akibat gangguan vasomotor, antara lain *hot flusher*, vaginitis atrofikan, atau mencegah osteoporosis (Ganiswarna, 1999:443). Estrogen bekerja primer untuk membantu pengaturan *releasing factors* di hipotalamus, membantu pertumbuhan dan pematangan dari ovum di dalam ovarium dan merangsang perkembangan endometrium (Hartanto, 1996:104).

Hormon-hormon kelamin seperti estrogen dan progesteron dapat memperbesar aliran cairan gingiva, mungkin dengan cara meningkatkan permeabilitas pembuluh darah gingiva (Manson dan Eley, 1993:10-11). El-Ashiry dan Fiera menyatakan kontrasepsi hormonal mempunyai efek samping memperburuk respons gingiva terhadap iritan lokal dalam suatu cara yang menyerupai saat masa kehamilan, dan bilamana diberikan selama periode lebih 1,5 tahun akan meningkatkan destruksi periodontal (Carranza, 2002:203). Makrofag merupakan sistem pertahanan seluler yang akan terjadi peningkatan akumulasi bila terjadi suatu inflamasi kronik. Makrofag berada pada jaringan

merupakan bagian dari sistem fagosit mononuklear. Makrofag adalah kelompok yang heterogen dari sel dengan beberapa perbedaan *phenotype*. Secara umum, makrofag berasal dari monosit yang keluar dari sirkulasi darah, sebagai respons adaptasi dari kondisi lokal yang patologis (Lee dkk., 1998:383). Berdasarkan latar belakang di atas, penulis ingin mengetahui pemberian *progynova* peroral terhadap makrofag pada jaringan gingiva mencit.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian *progynova* (estradiol valerat) peroral dapat mempengaruhi jumlah makrofag pada sediaan jaringan gingiva mencit ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui jumlah makrofag pada jaringan gingiva mencit yang diberi *progynova* (estradiol valerat) secara peroral.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menghitung jumlah makrofag pada sediaan jaringan gingiva mencit yang diberi *progynova* (estradiol valerat) peroral.
- b. Menghitung jumlah makrofag pada sediaan jaringan gingiva mencit pada kelompok kontrol (tidak diberi *progynova*).
- c. Membandingkan jumlah makrofag pada sediaan jaringan gingiva mencit yang diberi *progynova* dengan kelompok kontrol.

1.4 Manfaat Penelitian

Dengan mengetahui adanya efek pemberian *progynova* (estradiol valerat) peroral dapat memberikan informasi ilmiah dan dapat memberikan informasi kepada masyarakat pengaruh *progynova* terhadap jaringan di sekitar rongga mulut, serta dapat sebagai data untuk penelitian lebih lanjut.



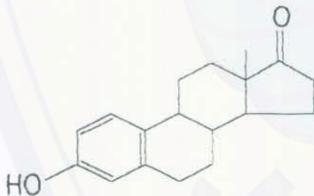
II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Estrogen

2.1.1 Gambaran Umum

Hormon estrogen dan progesteron termasuk hormon steroid kelamin, karena keduanya mempunyai struktur kimia berintikan steroid dan secara fisiologik sebagian besar diproduksi oleh kelenjar endokrin. Fungsi utamanya juga berhubungan dengan fungsi alat kelamin primer dan sekunder, terutama pada wanita. Pada pria produksi hormon ini tidak 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 proses perubahan kebiasaan seorang anak perempuan menjadi seorang wanita dewasa (Ganiswarna, 1999:439).

Pada wanita normal yang tidak hamil hormon estrogen disekresi terutama oleh ovarium, walaupun dalam jumlah kecil juga disekresi oleh korteks adrenal. Pada kehamilan, estrogen disekresi dalam jumlah besar oleh plasenta, tentu saja, sampai 100 kali jumlah yang disekresi oleh ovarium selama siklus haid normal (Guyton, 1996:744).



Gambar 1. Bagan Estrogen
Sumber: Carruthers dkk., 2000:612.

2.1.2 Fungsi

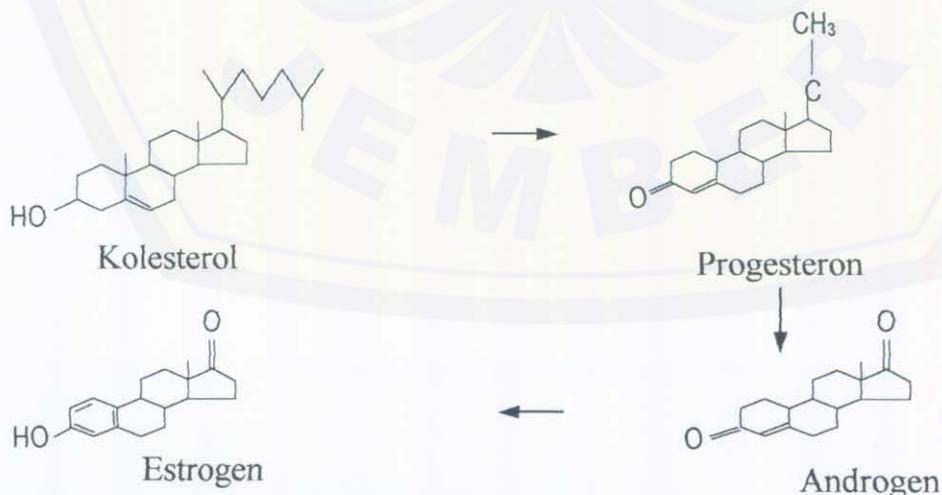
Pada wanita estrogen secara langsung mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan alat kelamin primer, yaitu vagina, serviks, uterus, dan tuba uterina Fallopii. Akibat pengaruh estrogen sekret kelenjar vagina dan serviks menjadi lebih cair dan jumlahnya menjadi banyak, dan kelenjar serta pembuluh darah endometrium mengalami proliferasi. Timbulnya ciri-ciri kelamin sekunder juga

sangat dipengaruhi estrogen. Hal ini jelas terlihat pada anak perempuan masa pubertas (Ganiswarna, 1999:440).

Pengaruh hormon estrogen yang spesifik ialah perubahan siklus pada wanita dewasa sesuai dengan hormon ovarium dan gonadotropin yaitu siklus haid (Ganiswarna, 1999:441). Hormon steroid kelamin wanita mengatur fungsi dari organ reproduksi wanita, termasuk siklus haid dan ovulasi (Greenspan dan Baxter, 1998:66).

2.1.3 Biosintesa

Estrogen endogen dihasilkan oleh aromatisasi dari A ring dari 19 karbon steroid endogenik. Enzim aromatase yang mengkatalis tahap ini merubah 19 karbon steroid menghasilkan 18 karbon berinti estane yang semuanya dibentuk menjadi estrogen endogen. Enzim aromatase, dihasilkan di dalam ovarium pada jaringan lemak dan jaringan lainnya. Sebagian besar estrogen diproduksi dari adrenal atau ovarium androgen. 17β -estradiol merupakan hormon estrogen primer yang asalnya dari ovarium. Pada beberapa spesies, estron yang disintesis dalam sejumlah jaringan terdapat dalam jumlah yang berlimpah. Pada kehamilan diproduksi estriol dalam jumlah yang relatif lebih banyak dan hormon ini berasal dari plasenta (Murray dkk., 1999:588). Bagan pembentukan estrogen sebagai berikut (Carruthers dkk., 2000:612).



Gambar 2. Bagan Pembentukan Estrogen dari Kolesterol
Sumber: Carruthers dkk., 2000:612.

Untuk mentranspor hormon estrogen keluar dari tempat dimana hormon ini disintesis beragam struktur subseluler (organela) yaitu endoplasma retikulum, badan golgi, dan butir-butir yang berfungsi untuk melepas hormon estrogen keluar sel dan masuk ke dalam cairan ekstraseluler turut berperan (Joyosubagio, 1996:14).

2.1.4 Katabolisme

Meskipun sebagian besar jaringan pada mamalia dapat melakukan degradasi hormon-hormon steroid termasuk kelenjar adrenal sendiri dan plasenta. Hati merupakan alat tubuh utama yang mampu melakukan degradasi hormon steroid dengan baik (Joyosubagio, 1996:482).

Perubahan bentuk struktur kimia akan membatasi jumlahnya yang banyak di urin dan sebagian kecil melalui feces (Baulieu dan Kelly, 1990:398). Katabolisme merupakan variasi dari reduksi dan hidroksilasi, dan steroid pada akhirnya dikonjugasikan dengan asam glukuronat atau asam sulfat. Komponen hidrosolut yang dapat dikurangi (Bauleiu dan Kelly, 1990:398).

Estradiol, estron, dan estriol merupakan substrat bagi enzim hepatic yang menambahkan ikatan glukuronat atau sulfat. Aktivitas enzim yang melaksanakan reaksi konjugasi ini bervariasi antara berbagai spesies (Murray dkk., 1999:589).

2.1.5 Transpor

Semua hormon steroid berikatan dengan plasma hingga tingkat tertentu, pengikatan berafinitas tinggi dengan globulin spesifik dan secara relatif berafinitas rendah dan ikatan tidak spesifik dengan protein seperti albumin. Protein pengikat utama adalah globulin pengikat kortikosteroid yaitu *corticosteroid binding globulin* yang disingkat dengan CBG dan *transcortin*, yang mengikat kortisol maupun progesteron, dan globulin pengikat hormon kelamin yaitu *sex hormone binding globulin* yang disingkat dengan SHBG, yang mengikat testosteron dan estradiol (Greenspan dan Baxter, 1998:40). 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, pengaturan fungsi reseptor tersebut belum dapat ditentukan (Murray dkk., 1999: 589).

Dua protein yang diketahui secara spesifik CBG dan *sexsteroid binding plasma protein* yang disingkat SBP karena keduanya mengikat hanya steroid, dengan afinitas tinggi ($K_{DI} < 0,1 \mu\text{M}$) dan kapasitas rendah. Pengikatan oleh albumin dapat dikatakan tidak spesifik karena protein ini mengikat semua steroid dengan afinitas rendah dan kapasitas tinggi (Baulieu dan Kelly, 1990:396).

a. CBG (*corticosteroid binding globulin*).

CBG dan *transcortin* adalah glikoprotein dengan berat molekul besar yaitu 52.000. Protein ini mengikat $\Delta_4-3\text{-keto-C}_{21}$ steroid. Konsentrasi dalam plasma dari CBG $\pm 30 \text{ mg/L}$.

b. SBP (*sexsteroid binding plasma protein*).

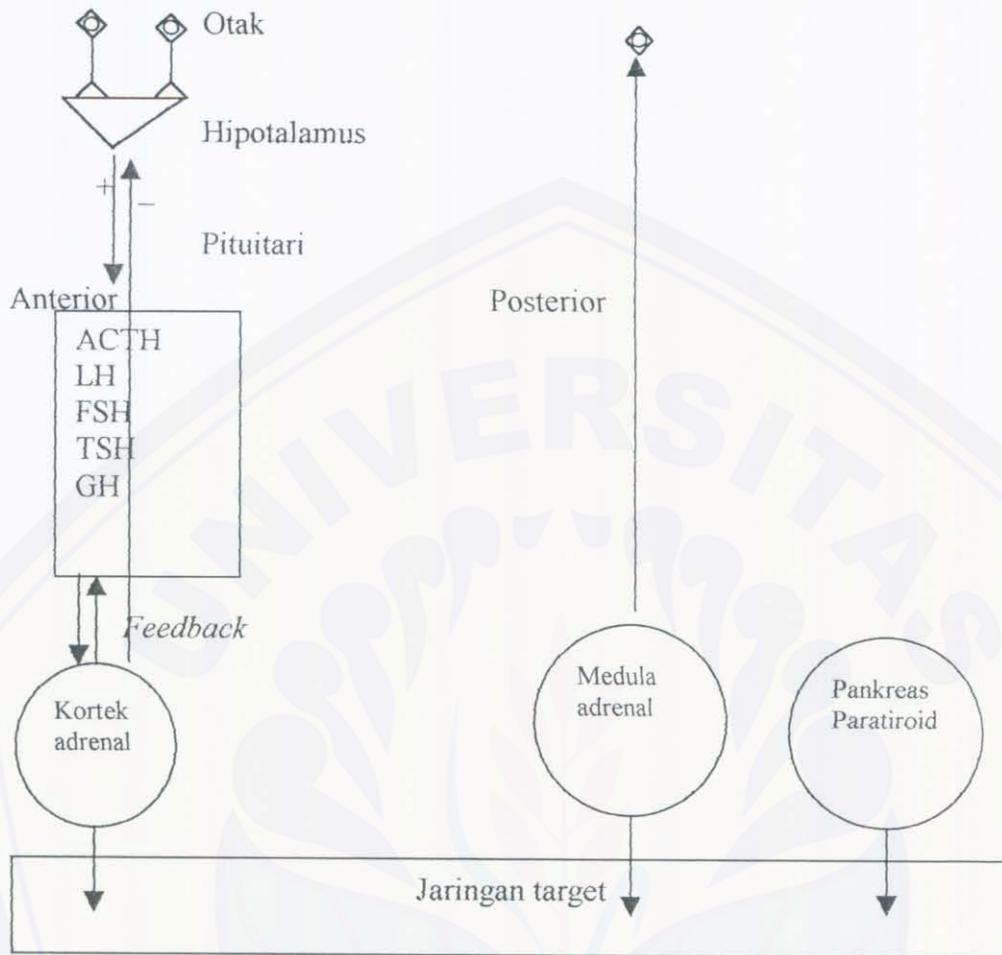
SBP dan SHBG atau TEBG (*testosterone estradiol binding globulin*) adalah β glikoprotein yang terdiri dari 2 subunit dengan berat molekul 42.000. Protein ini mengikat C_{19} atau C_{18} steroid atau struktur planar (Δ_4-5_α dan derivat phenolik) dan $C_{17}\beta$ -*hydroxyl*.

c. Albumin.

Konsentrasi albumin $\pm 1000-10000$ kali lebih besar (40 g/L) yang mempunyai protein pengikat spesifik (Baulieu dan Kelly, 1990:396).

2.1.6 Regulasi

Konsentrasi efektif suatu hormon ditentukan oleh kecepatan produksi, penyampaian ke jaringan target dan degradasi (Greenspan dan Baxter, 1998:42). Pengaturan fungsi dari hormon ovarium dan pengontrolannya merupakan fenomena yang kompleks melibatkan sistem *feedback* positif dan negatif (Baulieu dan Kelly, 1990:403).



Gambar 3. Pengaturan Hormon di dalam Tubuh Manusia
Sumber: Baulieu dan Kelly, 1990:34.

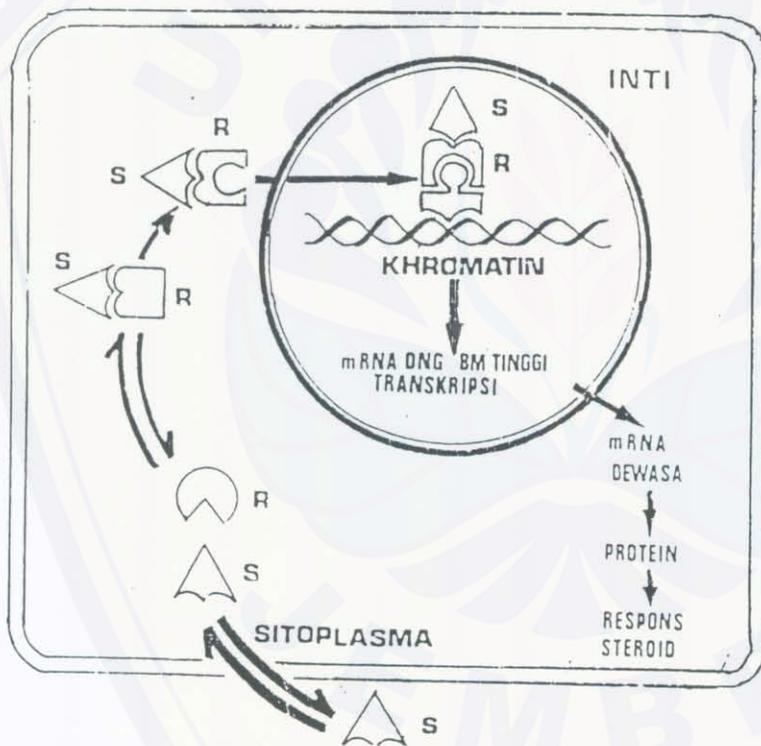
2.1.7 Mekanisme Kerja

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. Dua gen reseptor estrogen, alpha dan beta, telah ditemukan (Mossel *et al.*, 1996 dalam Carruthers dkk., 2000:613) yang mempunyai kemiripan bentuk seperti afinitas perlekatan ligan (Kuiper *et al.*, 1997 dalam Carruthers dkk., 2000:613). Perbedaan fungsi dari kedua reseptor subtype ini tidak begitu jelas (Carruthers dkk., 2000:613).

Setelah mengalami modifikasi kompleks reseptor–estrogen ini kemudian ditranslokasikan ke inti sel dan berikatan dengan kromatin, ikatan ini memacu

sintesa mRNA dan protein lebih banyak, dan pada tahap lanjut terjadi stimulasi sintesa DNA (Ganiswarna, 1999:442). Pada umumnya dari data yang diperoleh, menunjukkan bahwa hormon-hormon steroid dapat masuk kedalam sel dengan menembus membran sel dengan cara difusi dengan mudah tanpa adanya hambatan dari membran sel yang dilintasinya (Joyosubagio, 1995:41).

Secara kasar reseptor dapat dibagi menjadi 3 domain yang dapat dibagi lebih lanjut menjadi (1) suatu domain amino-terminal (terminal-N), (2) suatu domain pengikat DNA berlokasi sentral, dan (3) suatu domain pengikat ligan terminal karboksil (Greenspan dan Baxter, 1998:49).



Gambar 4. Interaksi Hormon Steroid dengan Reseptor
Sumber: Joyosubagio, 1996:43 (fotokopi sesuai dengan aslinya).

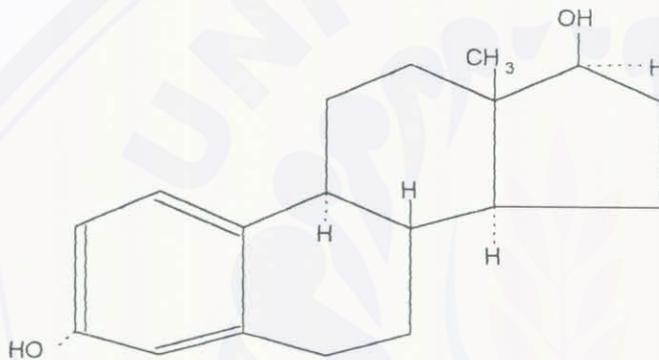
Keterangan.

S adalah hormon steroid.

R adalah reseptor.

2.1.8 Estradiol

Estradiol mengandung tidak kurang dari 97% dan tidak lebih dari 103% $C_{18}H_{24}O_2$, dihitung terhadap zat anhidrat, dengan berat molekul 272,39. Pemberian berupa hablur kecil atau serbuk hablur, putih atau putih krem, tidak berbau, stabil di udara dan hidroskopis. Sifat yang lain yaitu tidak larut dalam air, larut dalam etanol, dalam aseton, dalam dioksan, dalam kloroform, dan dalam larutan alkali hidroksida tertentu, agak sukar larut dalam minyak nabati (Soesilo, 2002:363). Struktur kimia estradiol sebagai berikut.



Gambar 5. Struktur Kimia Estradiol
Sumber: Soesilo, 2002:363.

2.1.9 Pengaruh *Progynova* (estradiol valerat) terhadap Jaringan Gingiva

Hormon kelamin merupakan mediator yang dapat merubah flora subgingiva dan peningkatan *subsequent* pada inflamasi periodontal (Kornman dan Loesche, 1980:111; dan Jensen *et al.*, 1981:588 dalam Reinhardt dkk., 1999:823-828). Penggunaan kontrasepsi peroral, keadaan produksi hormonnya seperti masa kehamilan (Kalkwarf, 1978 dalam Reinhardt dkk., 1999:823-828). Pada wanita pengguna kontrasepsi oral mendapatkan peningkatan prevalensi gingivitis disertai peningkatan jumlah dari aliran cairan krevikular gingiva (Lindhe dan Bjorn, 1967; Lindhe *et al.*, 1969; El-ashiry *et al.*, 1970:472; Hugoson, 1970:1; Lindhe dan Attstrom, 1967; Lindhe dan Branemark, 1968; dan Samant *et al.*, 1967 dalam Reinhardt dkk., 1999:823-828).

Pada percobaan dengan hewan, didapatkan pengaruh estrogen pada gingiva terjadi keratinisasi. Schultz-Haudt (1961-1962) dalam Nawawi dkk., (1978-1979: 3-4) menyatakan karena adanya induksi estrogen maka epitel gingiva mengalami mitosis secara berlebihan. Kenaikan sementara kadar estrogen dalam darah akan menyebabkan kenaikan resistensi epitel rongga mulut dan gingiva terhadap infeksi. Sedang penurunan konsentrasi estrogen dalam darah dapat berpengaruh terhadap kenaikan *desquamativ* epitel.

Lindhe dan Bjorn (1967:1) dalam Nawawi dkk., (1978-1979:4) melaporkan adanya kenaikan cairan krevikular gingiva pada pengguna kontrasepsi oral. Cairan tersebut berfungsi sebagai pelindung dari agen terhadap infeksi, akan tetapi juga oleh pengaruh-pengaruh hormon kelamin. Jumlah plak juga tidak berbeda antara pengguna kontrasepsi oral dan tanpa kontrasepsi oral. Kenaikan eksudat yang nyata pada pemakai kontrasepsi oral. Hal ini mendukung adanya hormon kelamin pada kontrasepsi dapat menaikkan banyaknya aliran cairan krevikular gingiva yang tidak tergantung pada kenaikan tingkat inflamasinya.

Lindhe dan Branemark (1967:185) dalam Nawawi dkk., (1978-1979:7) menyatakan bahwa periendotelial dan sel mast jaringan gingiva akan menghilang sebagai respons terhadap hormon kelamin. Spaziani dan Szego (1959) dalam Nawawi dkk., (1978-1979:7) bahwa adanya hormon kelamin dapat mempengaruhi hilangnya sel mast gingiva dengan melepaskan histamin dan enzim proteolitik sehingga hal tersebut di atas dapat terjadi.

2.1.10 Progynova

Menurut Winotopradjoko dkk. (2002:190) *progynova* berisi estradiol valerat yang merupakan derivat dari estrogen steroid yang digunakan pada pemakaian secara peroral, dengan dosis pada manusia 1-2 mg/hari. Komposisi dari *progynova* dalam satu tabletnya mengandung 2 mg estradiol valerat, ester valerat dari estradiol dan estrogen asli, estrogen ini sangat baik toleransinya (Lukmanto, 1986:1309).

Hampir semua sediaan estrogen mudah diabsorpsi melalui saluran cerna, mukosa kulit. Absorpsinya 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 (Ganiswarna, 1999:442).

Kecepatan ekskresi melalui urin setelah estrogen peroral dan intravena diberikan hampir sama, hal ini menunjukkan bahwa absorpsi secara peroral cepat dan lengkap. Ekskresi estrogen ini melalui urin ditemukan dalam bentuk konjugasi dengan asam sulfat atau asam glukuronat. Masa kerja lebih panjang dan dapat diberikan satu kali sehari karena metabolisme estrogen sintetik ini di hati dan di jaringan lain jauh lebih lambat daripada estrogen alami (Ganiswarna, 1999:442-443).

2.2 Makrofag

2.2.1 Gambaran umum

Makrofag berada pada jaringan merupakan bagian dari sistem fagosit mononuklear. Makrofag adalah kelompok yang heterogen dari sel dengan beberapa perbedaan *phenotype*. Secara umum, makrofag berasal dari monosit yang keluar dari sirkulasi darah, sebagai respons adaptasi dari kondisi lokal yang patologis (Lee dkk., 1998:383).

Besar makrofag, sel fagosit yang aktif berdiameter 15 μm sampai 80 μm . bentuk tidak teratur dan bergerak seperti monosit. *Bleblike* dan *filiform pseudopodia* sering dijumpai (Lee dkk., 1998:383). Juga, dalam sitoplasma berkembang begitu banyak lisosom, sehingga sitoplasma tampak seperti sebuah kantong yang penuh dengan granula. Makrofag mulai hidup sebagai monosit darah yang merupakan sel imatur dengan sedikit kemampuan untuk melawan bahan-bahan infeksius (Guyton dan Hall, 1997:545). Monosit berada dalam pembuluh darah selama 20 jam sampai 30 jam (Spector dan Spector, 1993:27). Hitung normal makrofag $0,13-0,8 \times 10^9/l$ (Thomson, 1997:36). Fagosit mononuklear mencerna benda asing yang terdiri dari benda cair yang disebut pinositosis dan benda padat yang disebut fagositosis (Lee dkk., 1998:397).

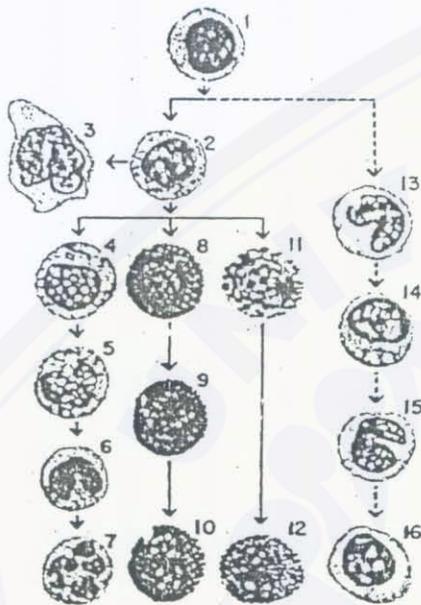
2.2.2 Fungsi

Dahulu makrofag berfungsi sebagai pembersih, tetapi sekarang diketahui memiliki beberapa fungsi lain yang penting dalam radang dan kekebalan (Robbins dan Kumar, 1995:45). Fungsi yang terpenting dari makrofag adalah fagositosis, yang berarti pencernaan seluler terhadap bahan yang mengganggu. Fagosit harus memiliki bahan-bahan yang akan memfagositir (Guyton dan Hall, 1997:546).

Makrofag juga mempunyai kemampuan untuk menelan partikel yang jauh lebih besar, bahkan parasit malaria. Makrofag setelah merusak partikel, juga dapat mengeluarkan produk residu dan sering kali dapat bertahan hidup sampai berbulan-bulan, merupakan sel fagosit yang jauh lebih kuat dari pada neutrofil, seringkali mampu memfagositosis sampai 100 bakteri (Guyton dan Hall, 1997:546).

2.2.3 Pembentukan

Fagosit mononuklear dihasilkan di dalam sumsum tulang dari sel prekursor yang disebut promonosit, yang berasal dari sel induk hematopoisis. Promonosit masuk menjadi monosit yang bersirkulasi di dalam darah. Monosit memasuki berbagai macam kompartemen jaringan dan selanjutnya disebut makrofag (Spector dan Spector, 1993:26). Setelah ada di dalam jaringan sel ini membesar dan berkembang serta menjadi apa yang dikenal dengan makrofag, suatu nama yang diciptakan oleh Metchnikoff pada tahun 1890 (Spector dan Spector, 1993:116).



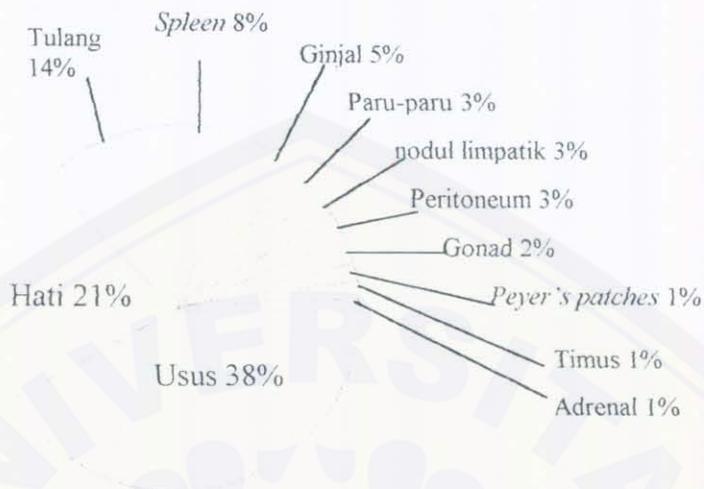
Gambar 6. Pembentukan Sel Darah Putih

Sumber: Guyton, 1995:544 (fotokopi sesuai dengan aslinya).

- Keterangan .
- | | |
|---------------------------------|---|
| 1. Mieloblas. | 7. Neutrofil polinuklear. |
| 2. Promielosit. | 8. Mielosit eosinofil. |
| 3. Megakariosit. | 9. Metamielosit eosinofil. |
| 4. Mielosit. | 10. Eosinofil polinuklear. |
| 5. Metamielosit neutrofil muda. | 11. Mielosit basofil. |
| 6. Metamielosit neutrofil pita. | 12. Basofil polinuklear. |
| | 13. Sampai 16, tahap-tahap pembentukan monosit. |

2.2.4 Distribusi

Sel fagosit mononuklear terdistribusi luas di dalam tubuh, karena terdistribusi secara luas dan sulit untuk mengisolasi dan keberadaannya pada beberapa jaringan, kesulitan ini untuk mengetahui perbedaan jumlah di berbagai organ atau jumlah keseluruhan di dalam tubuh. Penelitian untuk antibodi monoklonal yang sama untuk antigen fagosit mononuklear spesifik (f4/80) dapat memberikan beberapa data, makrofag yang telah ditemukan dalam beberapa organ (Lee dkk., 1998:386).



Gambar 7. Distribusi Makrofag di dalam Tubuh
Sumber: Lee dkk., 1999:386.

2.2.5 Kemotaksis

Pergerakan makrofag ke bagian akhir dari inflamasi dan jaringan yang rusak dipengaruhi beberapa faktor kemotaksis. Bahan derivat dari plasma, sel, bakteri, dan protein jaringan ikat dapat menjadi faktor kemotaksis. Faktor-faktor kemotaksisnya yaitu C5a, fragmen fibronectin, fragmen elastin, fragmen kolagen, *N-formylated oligopeptida*, kemokin dan beberapa macam protein derivat dari sel normal dan maligna (Lee dkk., 1998:397).

Bahan kemotaksis yang bekerja pada makrofag adalah C5a, leukotrin B₄, faktor-faktor bakteri, faktor-faktor yang berasal dari neutrofil, limfokin yang timbul oleh pengaruh antigen terhadap makrofag yang telah sensitif dan fragmen-fragmen fibronectin (Robbins dan Kumar, 1995:33).

Mekanisme penghantaran juga dipengaruhi protein kinase C dan siklus *Phosphatidyl inositol* dengan perantara dua pesan *1,2-diacylglycerol* dan *inositol 1,4,5-triphosphate*. Dalam penambahan efek kemotaksis, beberapa faktor kemotaksis menyebabkan depolarisasi membran dan pertukaran ion pada fagosit makrofag, agregasi seluler dan enzim lisosom serta sekresi reaksi oksigen tubuh (Lee dkk., 1998:397).

2.2.6 Fagositosis

Fungsi yang terpenting dari makrofag adalah fagositosis, yang berarti pencernaan seluler terhadap bahan yang mengganggu. Fagositosis dapat diuraikan dalam 3 tahap yang jelas berkaitan satu sama lain: (1) perlekatan partikel pada permukaan makrofag; (2) pemfagositosis; (3) pemusnahan dan penghancuran jasad renik atau partikel yang difagositosis.

Perlekatan dan pengenalan partikel pada makrofag sangat didukung bila mikroorganisme diliputi oleh opsonin, yang terdapat dalam serum (misalnya Ig G, C3b), karena permukaan makrofag mempunyai reseptor untuk porsi Fc, imunoglobulin G dan komponen ketiga komplemen (C3b).

Tahap fagositosis ini setelah bakteri mengalami opsonisasi melekat pada permukaan makrofag. Bakteri ini sekarang terletak dalam vesikel sitoplasma yang masih terikat pada selaput sel yang disebut fagosom. Makrofag mengandung granula-granula *azurofil* yang berisi asam hidrolase, protease netral, protein berkation, *mieloperoksidase* dan lisosom. Pada proses degranulasi enzim-enzim yang kuat dilepaskan ke dalam fagosom, yang merupakan perlawanan terhadap mikroorganisme yang telah terperangkap.

Tahap ketiga adalah tahap pembunuhan dan degradasi ini dipengaruhi factor-faktor yang menentukan apakah bakteri yang dimakan akan terbunuh dalam fagosom berdinding selaput membran sel atau dapat bertahan hidup, hal ini sulit dimengerti. Akan tetapi, kita mengetahui berbagai mekanisme mikrobisidal dalam sel fagosit yang tergolong dalam bergantung oksigen atau tidak bergantung oksigen. Walaupun O_2 dan H_2O_2 dapat membunuh bakteri, keduanya hanya bersifat mikrosidal lemah. Mekanisme yang tidak bergantung oksigen ini adalah agen lisosom sebagai berikut protein kaya arginin, enzim lisosom, elastase dan limfokin hal ini masih didukung oleh pH yang rendah dalam fagosom (pH 3,4 sampai pH 4,0) (Robbins dan Kumar, 1995:34-37).

2.3 Hipotesa

Pemberian *progynova* (estradiol valerat) peroral dapat mempengaruhi jumlah makrofag.

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 Fisiologi dan Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

3.1.3 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari sampai bulan Februari 2003.

3.2 Variabel Penelitian

3.2.1 Variabel Bebas

Progynova (estradiol valerat).

3.2.2 Variabel Terikat

Jumlah makrofag pada sediaan jaringan gingiva.

3.2.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendalinya adalah sebagai berikut :

- a) jenis kelamin mencit,
- b) berat badan mencit,
- c) umur mencit,
- d) prosedur penelitian,
- e) jenis estrogen,
- f) dosis *progynova*,
- g) konsentrasi estrogen,
- h) cara pemberian.



3.3 Jumlah dan Kriteria Sampel

3.3.1 Jumlah Sampel

Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 14 ekor mencit (Stell dan Torie, 1991 *dalam* Harmono, 2003:29).

3.3.2 Kriteria Sampel

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

- a) mencit BALB-C dengan jenis kelamin betina,
- b) mencit dengan berat badan \pm 20–30 gram,
- c) usia mencit \pm 1–2 bulan,
- d) 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:

- a) sonde lambung,
- b) lampu spiritus,
- c) kaca obyek,
- d) kandang plastik,
- e) mikroskop cahaya dengan merek Leica ATC 2000 kode produksi 498E,
- f) rak kaca obyek,
- g) mikrotom,
- h) *disposable syringe*,
- i) penggaris,
- j) xilen,
- k) okuler mikrometer,
- l) pingset,
- m) masker,
- n) *handshoen*,
- o) skalpel,

p) gunting.

3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a) *Progynova* (estradiol valerat),
- b) cat Hematoxilin Eosin,
- c) minyak emersi,
- d) jaringan gingiva mencit,
- e) bahan fiksasi,
- f) parafin,
- g) akuades,
- h) makanan mencit,
- i) alkohol murni,
- j) xilol,
- k) *ether chlorid*.

3.5 Konversi Dosis Pemberian *Progynova* dari Manusia ke Mencit

Konversi dosis manusia (± 70 kg) ke mencit (± 20 gr) = 0,0026

Dosis *progynova* ke manusia per hari = 2 mg/hari

Dosis *progynova* ke mencit = 0,0026 x 2 mg

= 0,0052 mg/20 gr BB

\approx 0,005 mg/20 gr BB

3.6 Definisi Operasional

- a. *Progynova*: derivat estrogen steroid yang digunakan sebagai pil K. B. pada pemakaian secara peroral, yang diencerkan sampai dengan dosis 0,005mg/20 gr BB.
- b. Makrofag: monosit yang keluar dari pembuluh darah dan beradar di jaringan sebagai sel fagosit. Makrofag di dalam jaringan dapat hidup berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun, dapat dihitung dengan menggunakan alat mikroskop cahaya dengan pembesaran 450X. Makrofag mempunyai ciri-ciri

sebagai berikut bentuk tidak teratur, sitoplasma mengandung banyak lisosom, inti seperti ginjal dengan warna biru keabu-abuan.

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Tahap Persiapan

- a. Mencit diadaptasikan dengan lingkungan selama \pm 1 minggu dan diberi makan beras dan minum akua kumunan.
- b. Mempersiapkan *progynova* dengan cara, setiap *progynova* 20 mg dilarutkan ke dalam akuades sampai volumenya 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.

- a. Kelompok I (Kelompok Kontrol)
7 ekor mencit yang diberi makan beras dan minum akua kumunan. Setelah 5 minggu diamati dan dihitung jumlah makrofagnya.
- b. Kelompok II (Kelompok Perlakuan)
7 ekor mencit yang diberi *progynova* (estradiol valerat) peroral 0.005 mg/20 gr BB. Setelah 5 minggu diamati dan dihitung jumlah makrofagnya.

3.7.3 Tahap Pemberian *Progynova* (estradiol valerat)

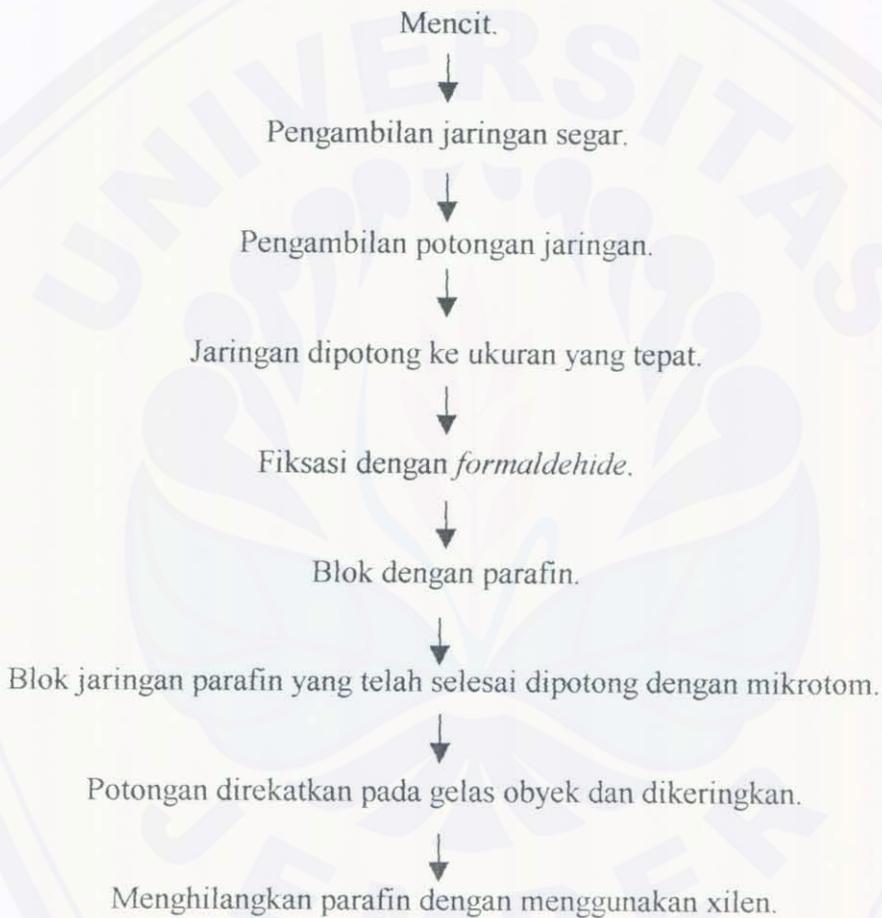
Progynova (estradiol valerat) diberikan sesuai dengan dosis konversi manusia ke mencit yaitu 0,005 mg/20 gr BB. Dilakukan peroral dengan sondase. Pemberian setiap hari satu kali dalam interval waktu yang tetap (setiap pukul 09.00–12.00 WIB) selama 5 minggu. Perlakuan ini juga dilakukan pada kelompok II.

3.7.4 Tahap Preparasi Jaringan

Hewan coba dibunuh dengan inhalasi, yang selanjutnya diikuti pengambilan dengan pemotongan jaringan gingiva.

3.7.5 Tahap Pembuatan Sediaan

Tahap Pembuatan Sediaan Jaringan Gingiva



Sumber: B. Ruppel *dalam* Hammersen dan Sobotta, 1993:2.

3.7.6 Tahap Pengecatan Hematoxilin Eosin

Preparat diwarnai untuk meningkatkan kontras alami dan untuk memperjelas berbagai unsur sel dan jaringan serta bahan ekstrinsik. Kelebihan bahan warna dibilas dengan air kemudian jaringan diirigasi kemudian dimasukkan

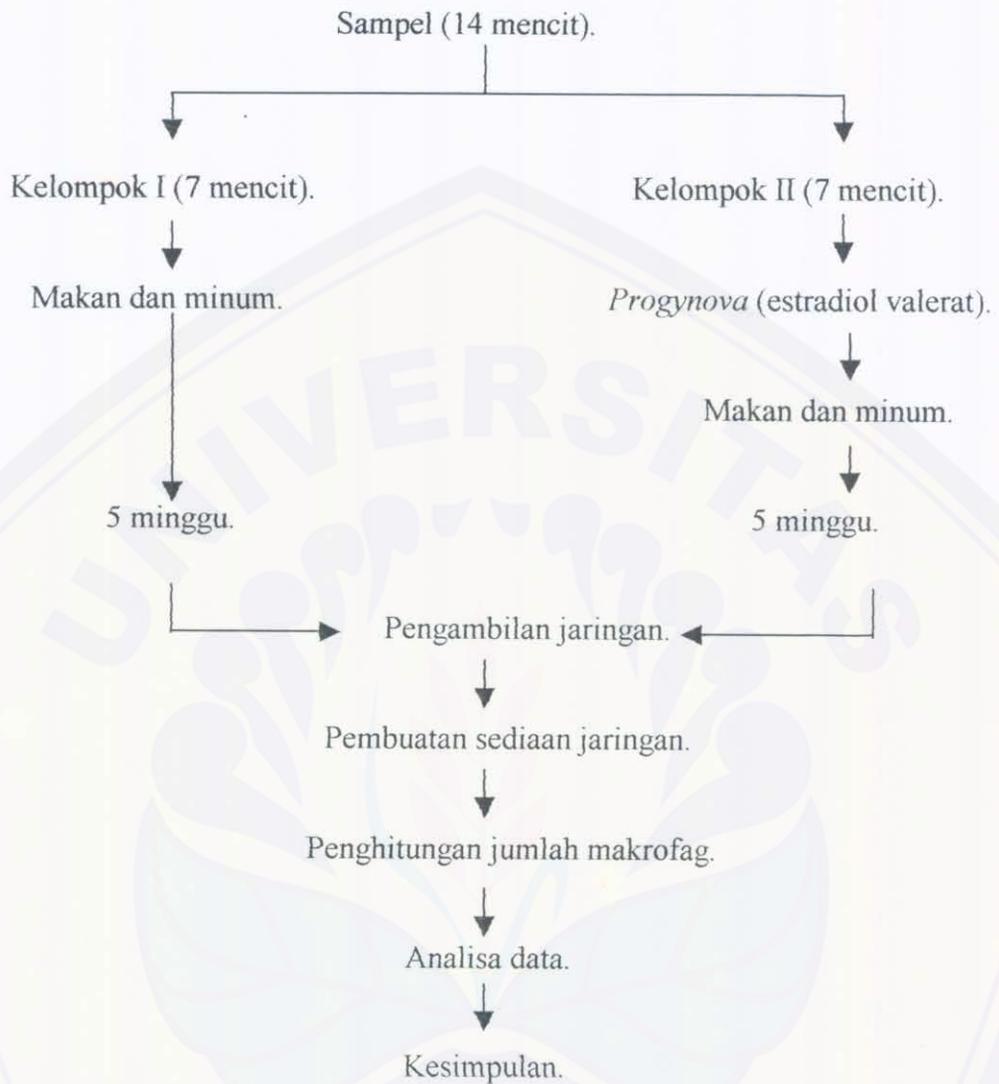
sama dengan indek refraksi kaca. Kemudian sajian itu ditutup dengan kaca tutup dan dibiarkan mengering (Ross dan Edward, 1985:1-2).

3.7.7 Tahap Penghitungan Jumlah Makrofag

Preparat jaringan gingiva dilihat menggunakan lensa obyektif yang sesuai pada mikroskop binokuler (pembesaran 450 X) kemudian menghitung jumlah makrofag dalam setiap preparat yang dilakukan 4 lapang pandang. Kemudian hasilnya disekor sebagai berikut.

1. - : tidak ada makrofag.
2. + : terdapat makrofag 1 sampai 2.
3. ++ : terdapat makrofag 3.
4. +++ : terdapat makrofag 4.
5. ++++ : terdapat makrofag 5 atau lebih.

3.8 Alur Penelitian



3.9 Analisa Data

Dari hasil penelitian kemudian ditabulasi dan dianalisa dengan menggunakan uji *mann-Whitney U* dengan batas kemaknaan $p= 5\%$.



IV. HASIL DAN ANALISA DATA

4.1 HASIL

Penelitian tentang pemberian *progynova* (estradiol valerat) dengan kelompok kontrol terhadap jumlah makrofag pada jaringan gingiva mencit BALB-C betina telah dilakukan di laboratorium Fisiologi dan laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dengan jumlah sampel 14 mencit BALB-C betina. Angka yang didapatkan dalam penelitian ini berdasarkan rata-rata jumlah makrofag dalam setiap jaringan gingiva mencit yang diamati di bawah mikroskop. Hasil penelitian disajikan dalam tabel 1.

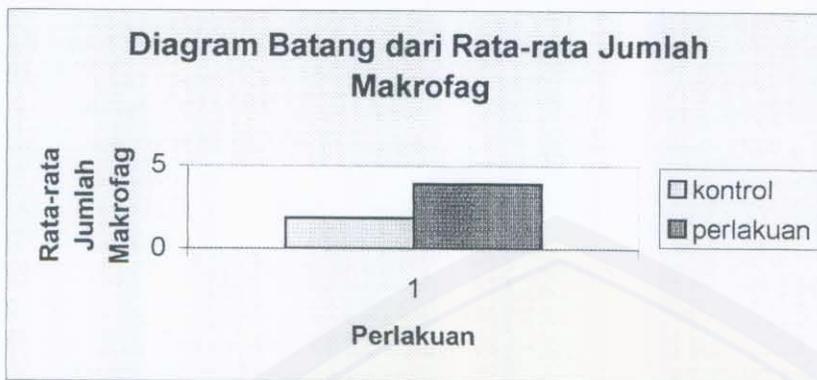
Tabel 1. Hasil Penelitian

Nomer sampel.	Kontrol.					Perlakuan.				
	A	B	C	D	X	A	B	C	D	X
1	2	1	2	2	1,75	5	4	5	4	4,5
2	2	3	3	1	2,25	4	4	5	5	4,5
3	2	2	3	1	2	3	3	4	3	3,25
4	1	2	1	1	1,25	4	3	5	4	4
5	2	2	1	1	1,5	2	3	2	4	2,27
6	3	2	2	3	2,5	5	6	5	4	5
7	3	2	1	1	1,75	4	3	5	4	4
Σ					13					27,52
X					1,85					3,93

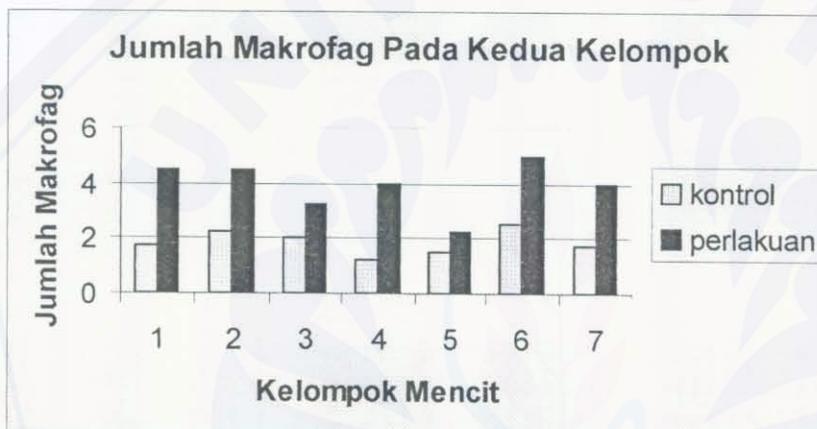
Keterangan.

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

Digram batang untuk rata-rata jumlah makrofag dan jumlah makrofag pada kedua kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar 8 dan gambar 9.



Gambar 8. Diagram Batang dari Rata-rata Jumlah Makrofag



Gambar 9. Jumlah Makrofag 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 makrofag pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Tabel 2 Uji Homogenitas Data

<i>Levene Statistic</i>	<i>df</i> 1	<i>df</i> 2	<i>Sig.</i>
,941	1	12	0,351

Keterangan:

*df*1 : derajat bebas.

*df*2 : probabilitas.

Berdasarkan pada tabel 2 di atas diketahui probabilitas 0,351 ($p > 0,05$). Dari uji Homogenitas Data di atas berarti ragam dari semua perlakuan adalah sama atau homogen.

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

Tabel 3. Uji *Mann-Whitney U*

	Makrofag
<i>Mann-Whitney U</i>	5,000
<i>Wicoxon W</i>	20,000
Z	-2,182
<i>Asymp. Sig. (2-tailed)</i>	0,029
<i>Exact. Sig. [2*(1-tailed Sig.)]</i>	0,082

Berdasarkan hasil uji *Mann-Whitney U* pada tabel di atas diketahui probabilitas 0,029 ($p < 0,05$), berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan.



V. PEMBAHASAN

Dari penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa ada peningkatan makrofag yang signifikan pada mencit yang diberi *progynova* bila dibandingkan dengan kelompok mencit yang tidak diberi *progynova*. Pada tabel 1 didapatkan jumlah rerata dari ke-4 lapang pandang untuk kontrol sebesar 13 dan pada perlakuan 27,52.

Preparat estrogen yang diberikan berupa *Progynova*. *Progynova* diberikan secara peroral dengan cara memasukkan *progynova* yang telah diencerkan sampai dosis 0,005 mg/20 gr BB ke dalam lambung mencit Balb C dengan menggunakan sonde lambung, hal ini dikarenakan hampir semua sediaan *progynova* mudah diabsorpsi melalui saluran cerna. *Progynova* diberikan dalam bentuk estradiol ester. Sediaan berbentuk ester ini bersifat sedikit polar dan akibatnya absorpsinya berlangsung lebih lambat dan masa kerjanya lebih panjang (Ganiswarna, 1999:442). Setelah diabsorpsi melalui saluran cerna maka estrogen diangkut oleh protein pengikat utama adalah globulin pengikat kortikosteroid yaitu *corticosteroid binding globulin* yang disingkat dengan CBG dan *transcortin*, yang mengikat kortisol maupun progesteron, dan globulin pengikat hormon kelamin yaitu *sex hormone binding globulin* yang disingkat dengan SHBG, yang mengikat testosteron dan estradiol (Greenspan dan Baxter, 1998:40).

Peneliti lain menyatakan bahwa ada suatu manifestasi oral berupa meningkatnya edema gingiva yang dihubungkan dengan meningkatnya level hormon estrogen (Stephen *et al*, dalam Harmono, 2003:3). Efek fisiologis estrogen yang terlihat 1 jam setelah pemberian adalah edema pada gingiva. Estrogen secara khas menyebabkan vasodilatasi pada pembuluh darah perifer. Selama periode ini, terjadi pelebaran pada arteri pra dan pasca kapiler dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah (Foye, 1999:1044). Manifestasi klinis dari efek estrogen juga tampak pada pembuluh darah gingiva (Carranza, 1990:455).

Gerakan normal cairan berlangsung keluar-masuk dalam vaskuler mikro diatur sebagian besar oleh keseimbangan antara tekanan hidrostatik intravaskular

dan tekanan osmotik koloid oleh protein plasma (Robbins dan Kumar, 1995:30). Adanya pelebaran pada arteri pra dan pasca kapiler akan menyebabkan jarak antar sel endotel pembuluh darah akan melebar sehingga akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah (Price dan Wilson, 1993:34). Bila terjadi peningkatan permeabilitas vaskular akan mengakibatkan keluarnya protein plasma yaitu albumin, globulin, fibrinogen, imunoglobulin dan komplemen serta cairan plasma. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah juga mengakibatkan keluarnya komponen seluler pembuluh darah yaitu neutrofil, basofil, eosinofil, limfosit, monosit dan sel darah merah serta trombosit ke dalam jaringan (Spector dan Spector, 1993:74-75). Oleh sebab itu, akan terjadi peningkatan akumulasi jumlah komponen seluler dan protein plasma serta cairan plasma yang berada di jaringan. (Robbins dan Kumar, 1995:30).

Diduga dengan adanya peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan pelebaran pada arteri pra dan pasca kapiler gingiva sebagai akibat pemberian *Progynova* meningkatkan akumulasi jumlah monosit yang keluar dari pembuluh darah masuk ke jaringan gingiva. Monosit mengalami adhesi ke dinding pembuluh darah dan diikuti oleh transmigrasi dengan cara keluar melalui antara sel endotel pembuluh darah dengan cara diapedesis dan bergerak dalam jaringan dengan gerakan ameboid, monosit yang telah ada di jaringan akan mengalami differensiasi menjadi makrofag sehingga terjadi peningkatan jumlah akumulasi makrofag pada jaringan gingiva.

VI. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian tentang perbedaan antara pemberian *progynova* dengan kontrol terhadap jumlah makrofag pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C betina dapat disimpulkan sebagai berikut, pemberian *progynova* dapat meningkatkan jumlah makrofag pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C.

6.2 SARAN

Setelah mengetahui isi karya tulis ilmiah ini diharapkan dapat memberikan informasi bahwa *progynova* dapat meningkatkan jumlah makrofag sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka melalui proses radang. Selain itu dapat dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh *progynova* terhadap komplemen, sel-sel radang dan respons imun serta mekanisme peningkatan jumlah makrofag.



DAFTAR PUSTAKA

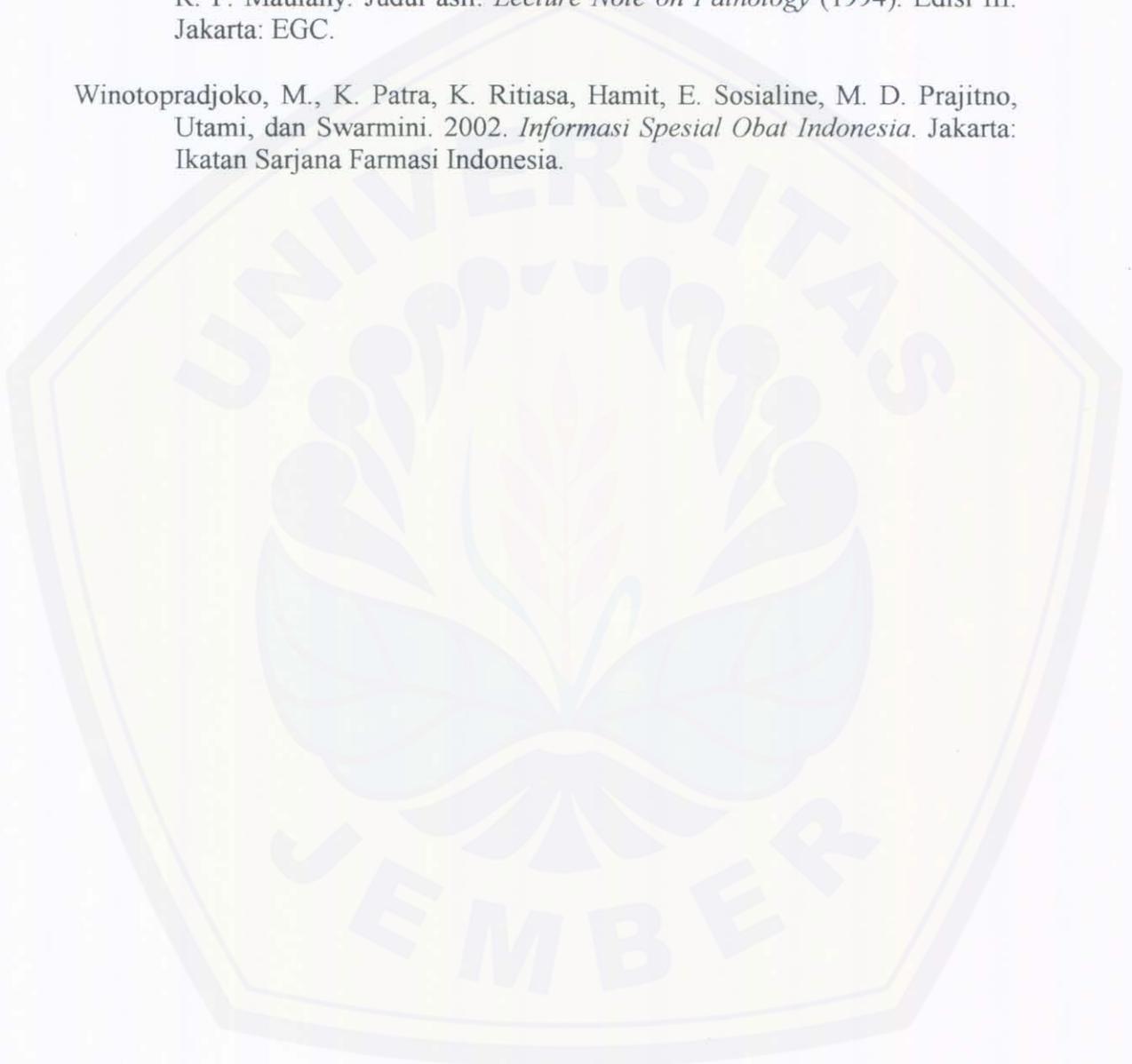
- Baulieu, E. E., dan P. A. Kelly. 1990. *Hormones from Molecules to Disease*. New York: Hermann.
- Carranza. 1990. *Glickman's Clinical Periodontology*. Edisi VII. Philadelphia: W. B. Soundars Company.
- Carruthers, S. G., B. B. Hoffman, K. L. Melmon, dan D. W. Nierenberg. 2000. *Clinical Pharmacology*. Malaysia: McGraw-Hill.
- Foye, W. O.. 1996. *Prinsip-Prinsip Kimia Medisinal*. Cetakan I. Alih bahasa: R. Rasyid, K. Firman, Haryanto, T. Suwarno, dan A. Musadad. Judul asli: *Principles of Medicinal Chemistry* (1981). Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Ganiswarna, G.. 1999. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi IV (cetak ulang dengan perbaikan). Jakarta: Gaya Baru.
- Greenspan, F. S., dan J. D. Baxter. 2000. *Endokrinologi Dasar dan Klinik*. Edisi IV. Cetakan I. 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 IX. Cetakan I. Alih bahasa: I. Setiawan, L. M. A. Ken Ariatan Tengadi, dan A. Santoso. Judul Asli: *Textbook of Medical Physiology* (1996). Jakarta: EGC.
- Guyton, A. C.. 1995. *Buku Teks Fisiologi Kedokteran*. Edisi V. Bagian I. Alih bahasa: A. Darma. Judul asli: *Textbook of Medical Physiology* (1994). Jakarta: EGC.
- Guyton, A. C.. 1996. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit*. Edisi III. Cetakan V. Alih bahasa: P. Andrianto. Judul asli: *Human Physiology and Mechanisme of Disease* (1982). Edisi III. Jakarta: EGC.
- Hammersen, F., dan Sobotta. 1993. *Histologi Atlas Berwarna Anatomi Mikroskopik*. Cetakan III. Alih bahasa: P. Andrianto. Judul asli: *Histology Color Atlas of Microscopic Anatomy* (1985). Edisi III. Jakarta: EGC.
- Harmono,H. 2003. *Pengaruh Pemberian Kontrasepsi Oral Kombinasi (Ethinilestradiol-Levonorgestrol) terhadap Gambaran Mikroskopis Gingiva Tikus Betina Jenis Wistar (Rattus norvegicans)*. Surabaya: FKG UNAIR

- Hartanto, H.. 1996. *Keluarga Berencana dan Kontrasepsi*. Jakarta: Sinar Harapan.
- Joyosubagio, S.. 1996. *Fisiologi Kelenjar Endokrin*. Cetakan I. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Lee, G. R., J. Foester, J. Lukens, F. Paraskevas, J. P. Greer, dan G. M. Rodgers. 1998. *Wintrobe's Clinical Hematology* (1993). Vol. 1. Edisi X. Philadelphia: Lippincott Williams dan Wilkins.
- Lukmanto, H.. 1986. *Informasi Akurat Produk Farmasi di Indonesia*. Edisi II. Jakarta: EGC.
- Manson, J. D., dan B. M. Eley. 1993. *Buku Ajar Periodonti*. Cetakan I. Alih bahasa: Anastasia S.. Judul asli: *Outline of Periodontics* (1989). Jakarta: Hipokrates.
- Murray, R. K., D. K. Granner, P. A. Mayes, dan V. W. Rodwell. 1999. *Biokimia 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 Universitas Gadjah Mada.
- Price, S. A., dan L. McCarty Wilson. 1993. *Patofisiologi: Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit*. Edisi II. Cetakan IX. Alih bahasa: A. Dharma. Judul asli: *Pathofisiology: 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 †. 1999. "Influence of Estrogen and Osteoporosis on Clinical Periodontitis in Postmenopausal Women". *Journal of Periodontology*. Volume 70. Chicago: The American Academy of Periodontology.
- Robbins, S. F., dan V. Kumar. 1995. *Buku Ajar Patologi*. Edisi IV. Cetakan II. Alih bahasa: Staf Pengajar Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Judul asli: *Basic Pathology* (1987). Surabaya: EGC.
- Ross, M. H., dan J. R. Edward. 1985. *Histology: A Text and Atlas*. New York: J. B. Lippincott Company.
- Soesilo, S.. 2002. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Cetakan ulang. Jakarta: KORPRI Badan Pengawasan Obat dan Makanan.

Spector, W. G., dan T. D. Spector. 1993. *Pengantar Patologi Umum*. Edisi III. Cetakan III. Alih bahasa: Harsono, A. Hana, P. Astuti, Soetjipto N. S.. Judul asli: *an Introduction to General Pathology* (1989). Edisi III. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.

Thomson, A. D.. 1997. *Catatan Kuliah Patologi*. Edisi III. Cetakan I. Alih bahasa: R. F. Maulany. Judul asli: *Lecture Note on Pathology* (1994). Edisi III. Jakarta: EGC.

Winotopradjoko, M., K. Patra, K. Ritiasa, Hamit, E. Sosialine, M. D. Prajitno, Utami, dan Swarmini. 2002. *Informasi Spesial Obat Indonesia*. Jakarta: Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia.



Lampiran1. Analisa Data

Uji Homogenitas Data

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Makrofag	Based on Mean	,941	1	12	,351
	Based on Median	,273	1	12	,611
	Based on Median and with adjusted df	,273	1	11,902	,611
	Based on trimmed mean	,941	1	12	,351

Uji Mann-Whitney U

	Makrofag
Mann-Whitney U	5,000
Wicoxon W	20,000
Z	-2,182
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,029
Exact. Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0,082

Lampiran 2 Foto Hasil Penelitian

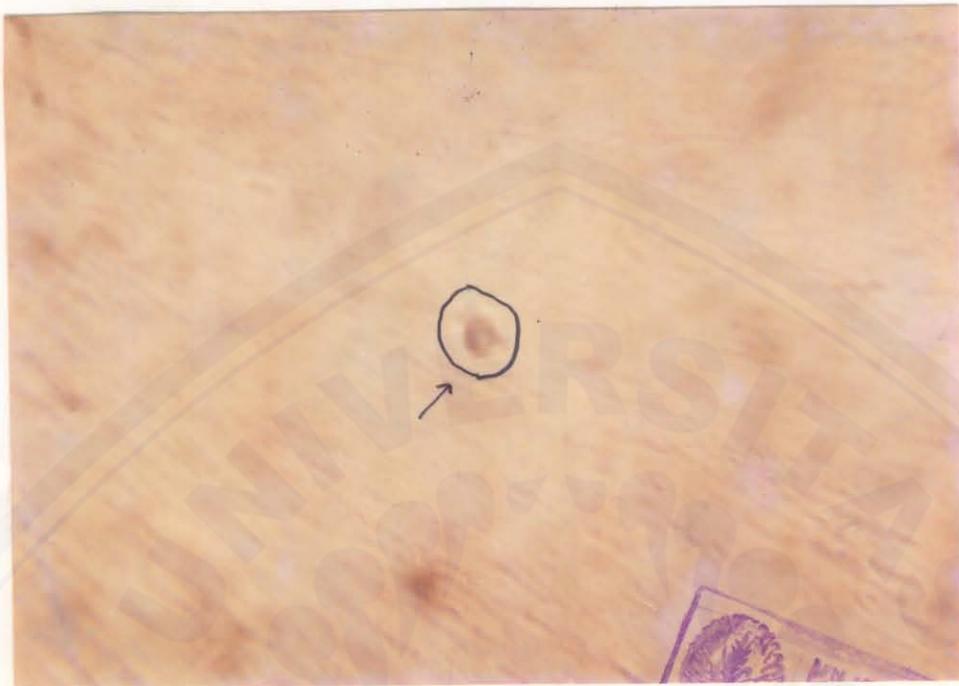


Foto 1. Makrofag (anak panah) Pada Kelompok Kontrol, (pembesaran 1000X)

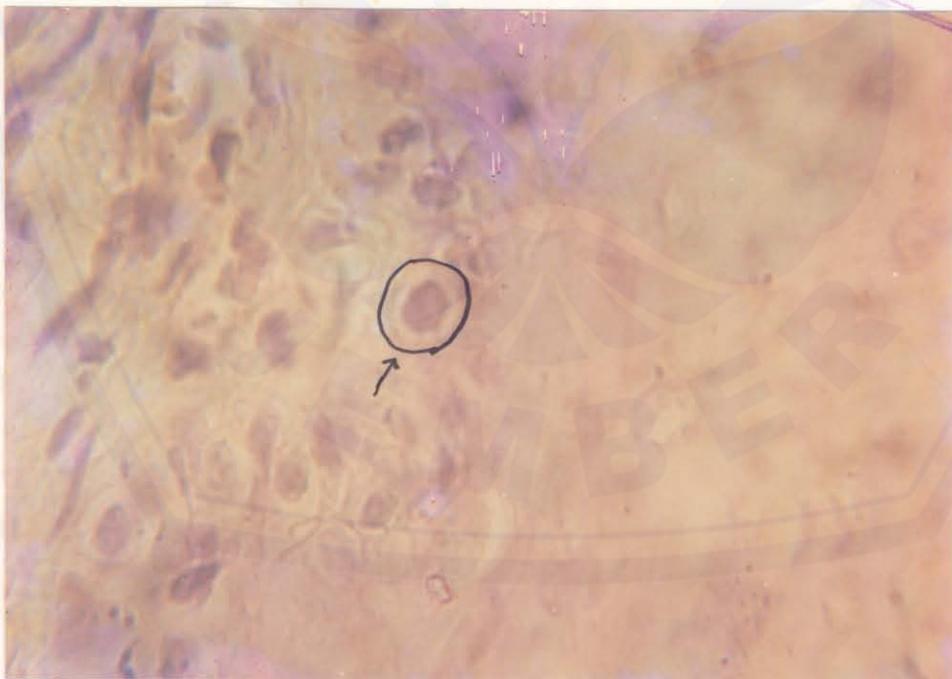


Foto 2. Makrofag (anak panah) Pada Kelompok Perlakuan, (pembesaran 1000X)

(dilanjutkan)

Lampiran 2 (lanjutan)



Foto 3. Bahan-bahan Penelitian
Keterangan.

1. Parafin.
2. Alkohol absolut.
3. *Xylo*.
4. Formalin 10 %.
5. *Entellan*.
6. HE stain.
7. *Immersion oil*.
8. Jaringan gingiva.
9. Jaringan tulang.

(d lanj utkan)

Lampiran 2 (lanjutan)



Foto 4. Alat-alat Penelitian
Keterangan.

1. Mikroskop binokuler.
2. Mikrotom.
3. Okuler mikrometer.
4. Kaca obyek.
5. *Cover glass*.
6. Masker.
7. *Handshoen*.
8. Sonde lambung.
9. *Disposable syringe*.
10. Skalpel.
11. Pinset.
12. Gunting.

(dilanjutkan)

Lampiran 2 (lanjutan)



Foto 5. Alat-alat Penelitian
Keterangan.

1. *Waterbath.*
2. *Autoclave.*



(dilanjutkan)

Lampiran 2 (lanjutan)



Foto 6. Perlakuan Pemberian *Progynova*

