

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

**Karya Tulis Ilmiah  
(SKRIPSI)**



Diajukan Sebagai Syarat Untuk Menyelesaikan  
Pendidikan Program Sarjana Kedokteran Gigi  
Pada Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember

Oleh :  
Irma Riani  
991610101082

Asal :	Hadiah	Klass
Terima :	Pembelian	615.366
No. induk :	250205	RIA
Pengatalog :	<i>[Signature]</i>	P.

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2004**

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

**Karya Tulis Ilmiah  
(SKRIPSI)**

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

Oleh :

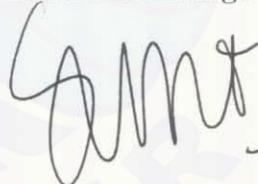
**Irma Riani  
991610101082**

**Dosen Pembimbing Utama**



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

**Dosen Pembimbing Anggota**



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

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2004**

Diterima Oleh :

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

Dipertahankan Pada :

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

**Tim Penguji,**

**Ketua**



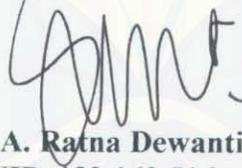
**Prof. dr. Soenarjo**  
NIP. 130 178 058

**Sekretaris**



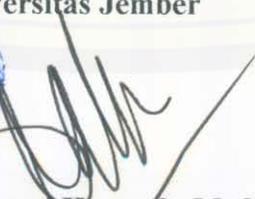
**drg. Depi Praharani, M.Kes**  
NIP. 132 162 518

**Anggota**



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

**Mengesahkan,**  
**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi**  
**Universitas Jember**



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

**MOTTO**

Aku tidak menyesali sesuatu melebihi penyesalanku atas berlalunya suatu hari,  
jatah hidupku berkurang, sementara amalku tidak bertambah

(Abdullah bin Mas'ud)

Hanya mereka yang punya pandangan jauh ke depanlah yang bisa melihat  
kesuksesan di balik kerja keras. Sedangkan mereka yang hanya melihat apa yang  
ada di depan matanya, akan menganggap kerja keras sebagai kesia-siaan

(Melvi)

### KATA PERUNTUKAN

- Kedua orang tuaku yang tercinta, Ibunda Aning Rochani serta Ayahanda Suyono, ST. Segala kasih dan harapan yang terpancar dalam setiap tepian do'a, akan selalu menopangku kala senyap dan gelisah menyergap. Kucoba haturkan yang terbaik dan terindah...
- Kakakku Setyo Hermawan, S.Sos dan adikku Andri Kurniawan, lecutan semangat itu akan memacuku menjadi lebih baik.
- Oscar Donyadus Bai, yang tak pernah letih menemaniku melukis segala cerita dalam suka dan duka.
- Almamaterku tercinta.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT, atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulisan skripsi yang berjudul **Pengaruh Pemberian Estrogen (Estradiol valerat) per-oral terhadap Jumlah Fibroblas pada Sediaan Jaringan Gingiva Mencit BALB-C Betina** dapat terselesaikan dengan baik. Penyusunan Karya Ilmiah Tertulis ini diselesaikan guna memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Pada kesempatan ini pula, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. drg. Zahreni Hamzah, M.S selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
2. Prof. dr. Soenarjo, selaku Dosen Pembimbing Utama dan drg. I.D.A. Ratna Dewanti, MSi, selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah memberi inspirasi dan petunjuk serta bimbingan sejak awal penelitian hingga selesainya penyusunan Karya Ilmiah Tertulis ini.
3. drg. Depi Praharani, M.Kes selaku sekretaris ujian karya tulis ilmiah.
4. Drs. Wiratmo, mas Agus, dan mas Bagus, yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian di laboratorium biomedik.
5. Keluarga besar Eyang Maelan dan Sumayyah, terima kasih atas motivasi dan dukungan yang diberikan.
6. Rekan-rekanku: Naning, Yetty, Firdi, Hafiedz, dan Anam, terima kasih atas kerjasamanya.
7. Sahabatku Anna tante, Lina, Tutik, Anna Dyah, Herni, Yeni, Rika, Anik, Rahma, dik Dwi, Arie, dan Octa, kebersamaan kita takkan pernah kulupakan.
8. Rekan-rekan angkatan '99 dan semua pihak yang telah membantu dan memberikan dukungan dalam penelitian dan penyusunan karya tulis ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan yang perlu disempurnakan dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini. Sehingga diharapkan kritik dan saran

yang membangun dari pembaca. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Jember April 2004

Penulis

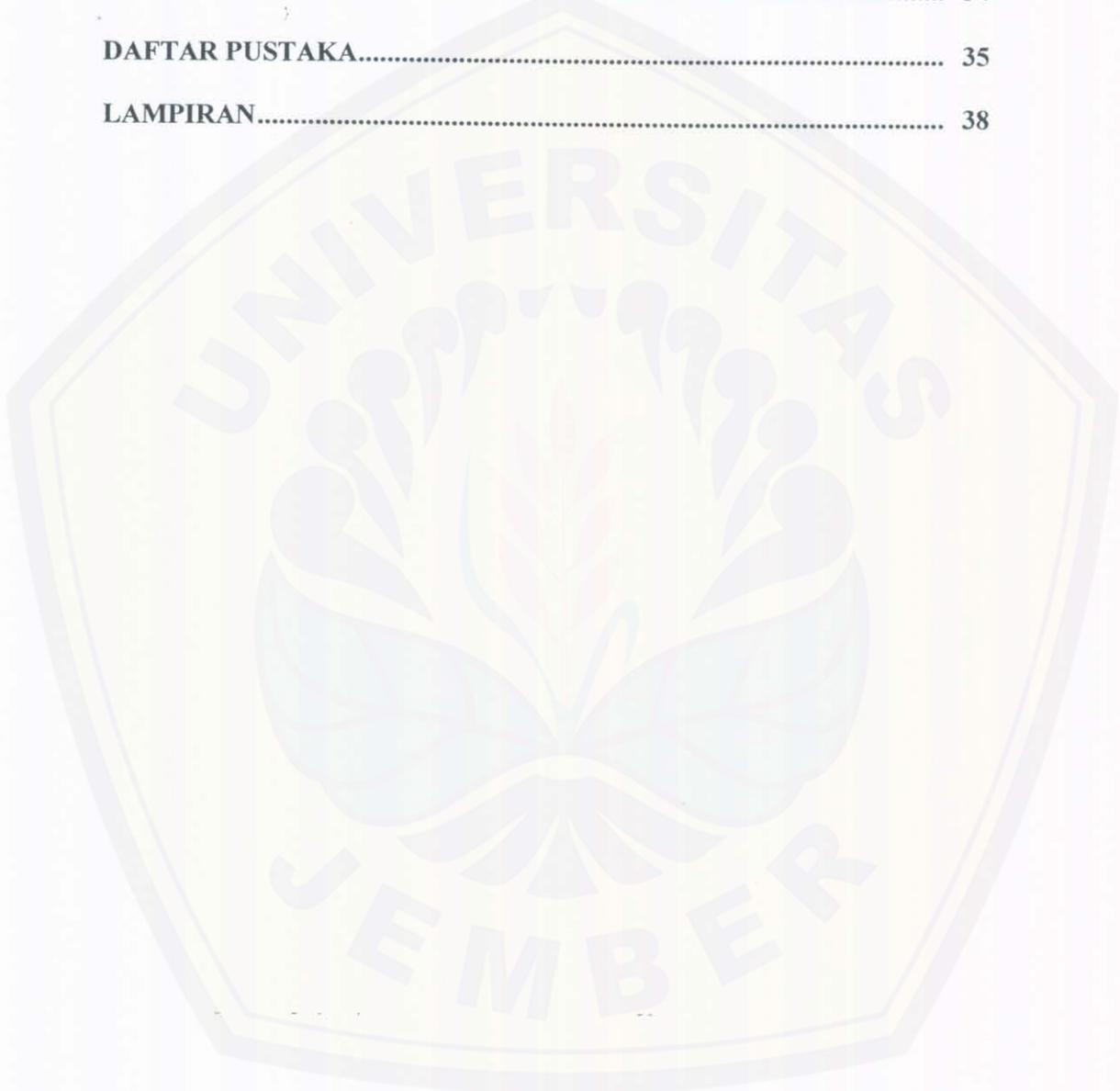


DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN MOTTO.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
RINGKASAN.....	xiv
<b>I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
<b>II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1 Estrogen.....	4
2.1.1 Macam-macam Estrogen.....	4
2.1.2 Fungsi Estrogen.....	5
2.2 Penggunaan Estrogen sebagai Kontrasepsi Hormonal.....	6
2.2.1 Sediaan Kontrasepsi Oral.....	6
2.2.2 Progynova.....	7
2.2.3 Efek Samping Kontrasepsi Hormonal.....	7
2.3 Gingiva.....	8
2.4 Manifestasi Penggunaan Kontrasepsi Hormonal.....	9
2.5 Fibroblas.....	12

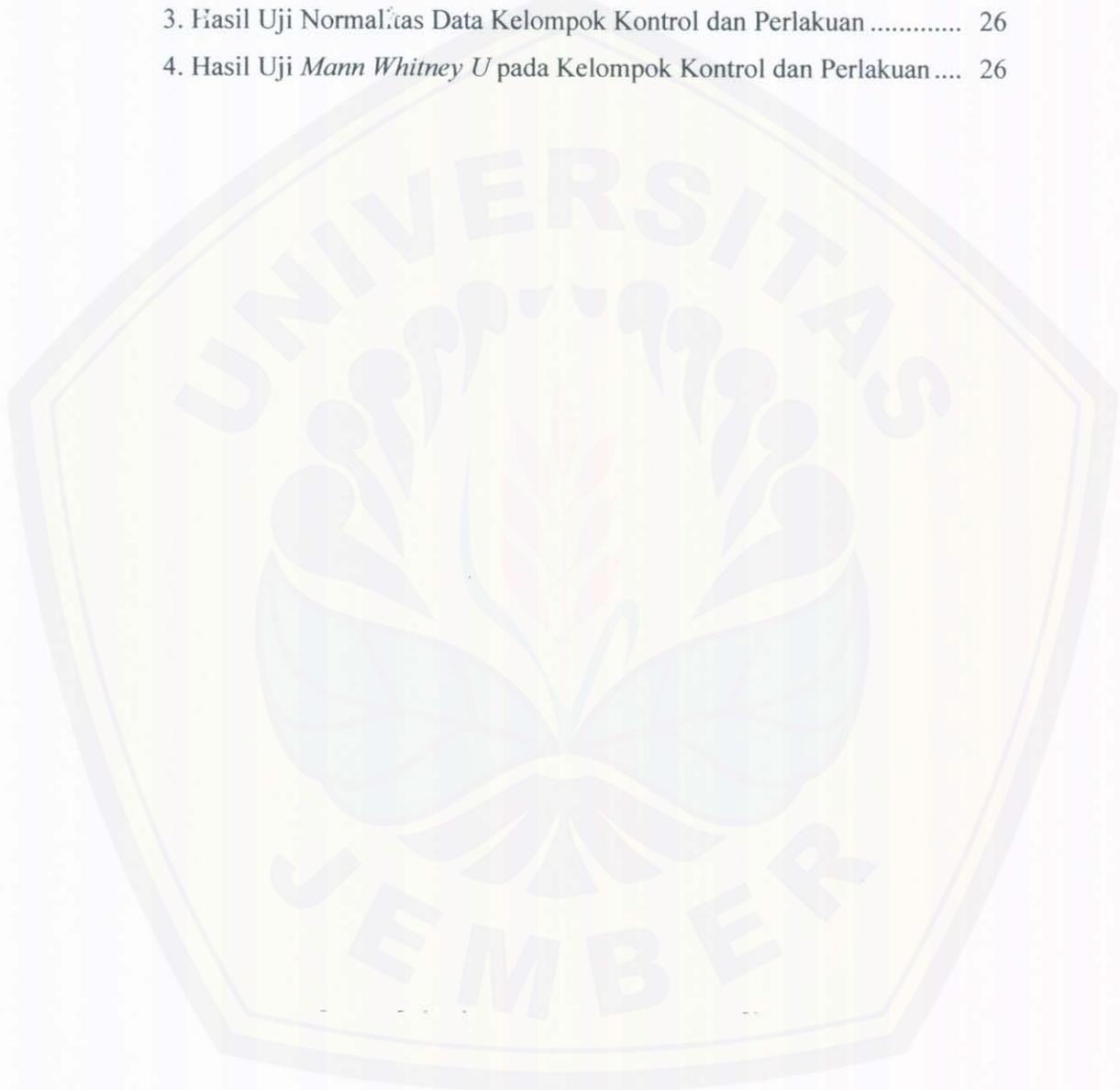
2.6 Hipotesa .....	14
<b>III. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>15</b>
3.1 Jenis, Tempat, dan Waktu Penelitian .....	15
3.1.1 Jenis Penelitian .....	15
3.1.2 Tempat Penelitian .....	15
3.1.3 Waktu Penelitian .....	15
3.2 Variabel Penelitian .....	15
3.2.1 Variabel Bebas .....	15
3.2.2 Variabel Terikat.....	15
3.2.3 Variabel Terkendali .....	15
3.3 Jumlah dan Kriteria Sampel.....	15
3.3.1 Jumlah Sampel .....	15
3.3.2 Kriteria Sampel.....	16
3.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	16
3.4.1 Alat Penelitian .....	16
3.4.2 Bahan Penelitian.....	16
3.5 Konversi Dosis Pemberian Pil KB dari Manusia ke Mencit .....	18
3.6 Definisi Operasional .....	18
3.7. Prosedur Penelitian .....	18
3.7.1 Tahap Persiapan .....	18
3.7.2 Tahap Pengelompokan Subyek .....	18
3.7.3 Tahap Pemberian Progynova (estradiol valerat) .....	19
3.7.4 Tahap Preparasi Jaringan .....	19
3.7.5 Tahap Pembuatan Sediaan .....	19
3.7.6 Tahap Pengecatan Hematoksilin Eosin (HE).....	20
3.7.7 Tahap Penghitungan Jumlah Fibroblas.....	21
3:8 Alur Penelitian.....	21
3.9 Analisa Data .....	22
<b>IV. HASIL DAN ANALISA DATA .....</b>	<b>23</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	23

4.2 Analisa Data.....	25
<b>V. PEMBAHASAN.....</b>	<b>28</b>
<b>VI. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>34</b>
6.1 Kesimpulan .....	34
6.2 Saran .....	34
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>35</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>38</b>



DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Jumlah Fibroblas pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol.....	23
2. Hasil Uji Homogenitas Kelompok Kontrol dan Perlakuan .....	25
3. Hasil Uji Normalitas Data Kelompok Kontrol dan Perlakuan .....	26
4. Hasil Uji <i>Mann Whitney U</i> pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan ....	26

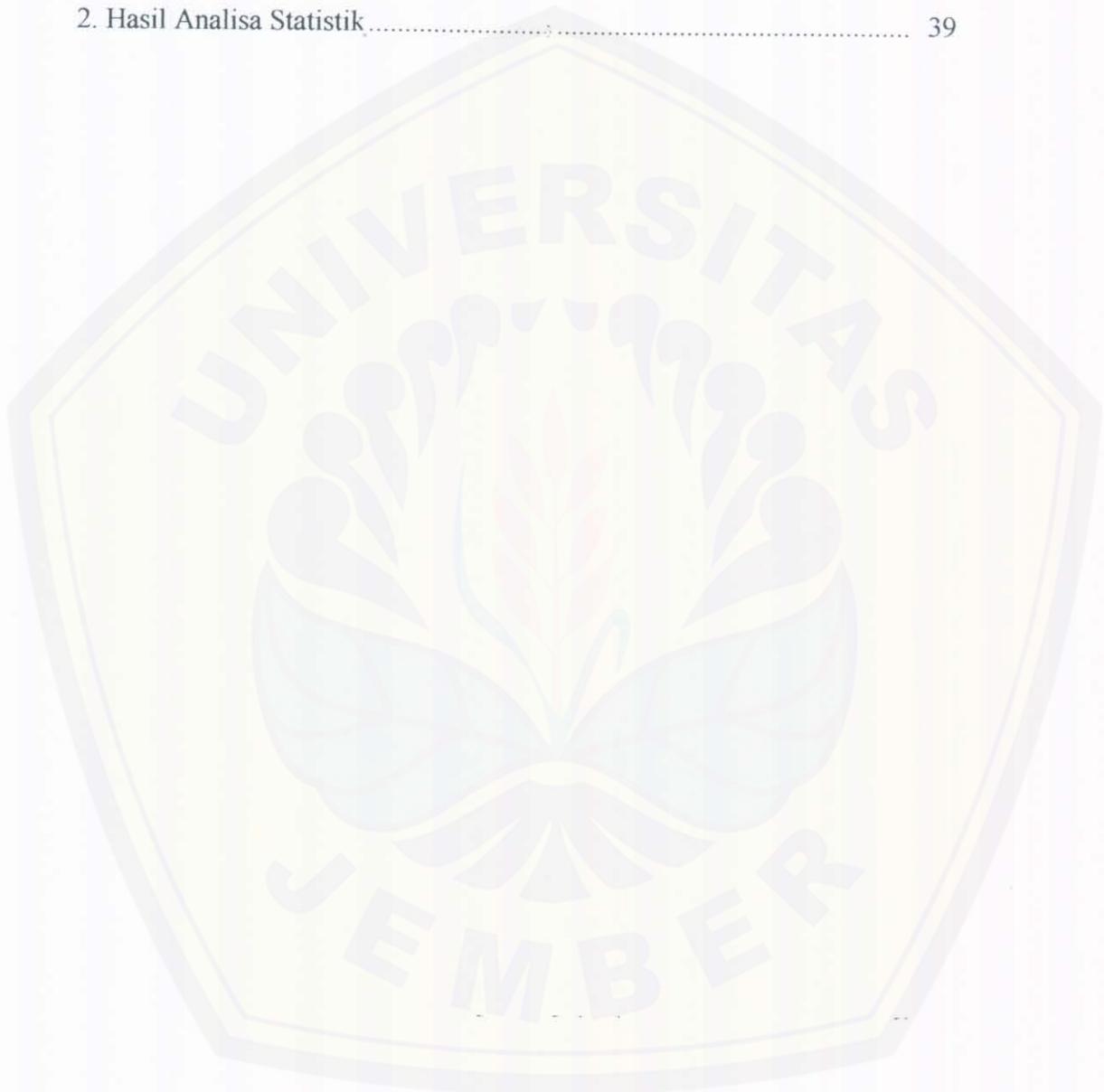


DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. (A) Fibroblas aktif dan (B) Fibroblas diam (fibrosit) .....	13
2. Alat yang Digunakan dalam Penelitian .....	17
3. Foto Sediaan Jaringan Gingiva Mencit (kontrol).....	24
4. Foto Sediaan Jaringan Gingiva Mencit (perlakuan).....	24
5. Patogenesis kelainan periodontal .....	30
6. Respon imun pada kondisi gingivitis dan periodontitis .....	31
7. Biosintesis prostaglandin .....	32

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Data Hasil Penelitian.....	38
2. Hasil Analisa Statistik.....	39



## RINGKASAN

**Irma Riani, NIM 991610101082 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Pengaruh Pemberian Estrogen (Estradiol valerat) Per-oral terhadap Jumlah Fibroblas pada Sediaan Jaringan Gingiva Mencit BALB-C Betina, di bawah bimbingan Prof. dr. Soenarjo (DPU) dan drg I D. A. Ratna Dewanti, M.Si (DPA).**

Kontrasepsi hormonal telah digunakan secara luas di seluruh dunia sebagai salah satu cara untuk mengendalikan kelahiran. Pada dasarnya kontrasepsi oral mengandung derivat hormon estrogen dan progestin yang diberikan dalam dosis kecil atau secara sekuensial dimulai dengan estrogen, diakhiri dengan progestin. Selain efektif dalam mencegah terjadinya konsepsi, kontrasepsi hormonal ternyata mempunyai beberapa efek samping yang sangat bervariasi. Efek samping di rongga mulut, seperti inflamasi dan pembesaran gingiva disebabkan karena peningkatan hormon seks di sirkulasi. Hal ini melibatkan sel-sel pada gingiva dan darah yang berperan dalam sistem imun. Salah satunya adalah fibroblas yang berperan dalam perbaikan jaringan. Banyak efek lain yang dilaporkan berhubungan dengan kandungan estrogennya.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian estrogen per oral terhadap jumlah fibroblas pada jaringan gingiva mencit betina.

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratoris dengan jumlah sampel sebesar 14 mencit BALB-C betina. Sampel dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol (7 mencit) dan kelompok perlakuan (7mencit). Kedua kelompok tersebut diberi makan dan minum standar, kemudian kelompok perlakuan diberi estrogen (estradiol valerat) dengan dosis 0,005 mg/20gr BB selama 5 minggu. Setelah itu dilakukan pengambilan jaringan gingiva mencit dan pembuatan sediaan. Jumlah fibroblas dapat diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya penurunan jumlah fibroblas pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang ditunjukkan dengan hasil uji *Mann Whitney U*.

## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sejak tahun 1955 kepadatan penduduk merupakan masalah yang sulit diatasi. Pada tahun 1958 dimulailah usaha yang sungguh-sungguh untuk mengendalikan kelahiran. Berbagai cara dikembangkan dan yang dirasa cukup dapat diterima adalah pengendalian dengan pil atau suntikan kontrasepsi hormonal (Djamhuri, 1995:114). Diperkirakan kontrasepsi oral digunakan oleh lebih dari 10 juta wanita di dunia. Efektivitasnya secara teoritis hampir 100% (99,98%-100%), meskipun belum dapat dikatakan aman 100% (Azwar dkk.,1994: 239).

Pada dasarnya kontrasepsi hormonal mengandung derivat hormon estrogen dan progestin yang diberikan dalam kombinasi dosis kecil atau secara sekuensial dimulai dengan estrogen, diakhiri dengan progestin (Djamhuri, 1995:114). Dua dari estrogen yang banyak digunakan adalah etinil estradiol dan mestranol (Guyton & Hall, 1997:1301).

Hati mengubah estradiol dan estron menjadi estriol. Estradiol, estron, dan estriol merupakan substrat bagi enzim hepatic yang menambahkan moiety glukuronida atau sulfat. Aktivitas enzim yang melaksanakan reaksi konjugasi ini bervariasi antara berbagai spesies. Hewan pengerat mempunyai sistem enzim yang melakukan metabolisme aktif sehingga estrogen hampir seluruhnya dimetabolisasi oleh hati (Murray dkk.,1999:589).

Penggunaan kontrasepsi oral menurut para peneliti terdahulu selain cukup efektif dalam mencegah terjadinya konsepsi ternyata mempunyai beberapa efek samping yang sangat bervariasi tergantung dari kondisi orang yang memakainya. Efek samping seperti inflamasi gingiva dan hiperplasia yang sering terlihat selama masa pubertas, kehamilan, dan siklus menstruasi, disebabkan oleh meningkatnya konsentrasi hormon seks wanita di sirkulasi (Lee *et al.*,1965; Cohen *et al.*,1971; Arafat, 1974 dalam Genco, 1990:221). Teori ini didukung oleh penemuan inflamasi gingiva pada wanita pemakai kontrasepsi oral, hormon steroid, dan obat-obatan lain yang mengandung estrogen dan derivat progesteron (Lindhe and Bjorn,1967; Kalkwarf, 1978; Pankhurst *et al.*,1981 dalam Genco 1990:221).

Menurut Katzung (1989:555), efek samping dengan berbagai tingkat keparahan telah dilaporkan dengan penggunaan estrogen untuk terapi. Banyak efek lain yang dilaporkan berhubungan dengan kontrasepsi hormonal mungkin berhubungan dengan kandungan estrogennya.

Selain itu, pengaruh hormon steroid terhadap kesehatan rongga mulut telah lama diketahui. Pengaruh terutama tampak saat pubertas, menstruasi, dan menopause. Adapun jaringan yang sering terkena adalah mukosa rongga mulut. Perubahan gingiva tentunya melibatkan sel-sel pada gingiva dan darah yang berperan dalam sistem imunitas tubuh antara lain makrofag, limfosit, sel plasma, fibroblas dan kolagen (Lehner dalam Dewanti, 2001:4-5). Diantara sel-sel tersebut, fibroblas nampaknya merupakan sel yang menarik untuk diteliti karena berperan dalam perbaikan jaringan.

Fibroblas dikenal sebagai sel pada jaringan penyambung yang antara lain banyak dijumpai pada gingiva yang sehat dan ligamen periodontal. Sel ini bertanggung jawab terhadap sintesis dan pemeliharaan matriks ekstraseluler. Para ahli periodonsia mempelajari sifat biologi fibroblas untuk mendapatkan perbaikan jaringan periodontal, mereka mengetahui bahwa fibroblas pada gingiva dan ligamen periodontal berbeda. Ditambahkan pula, fenotip fibroblas dipengaruhi tidak hanya oleh faktor lokal (sitokin, faktor pertumbuhan, produk bakteri) dan mediator sistemik (hormon), tetapi juga oleh beberapa komponen pada matriks ekstraseluler. Dengan demikian, fibroblas melepaskan beberapa mediator spesifik aktif pada fibroblas itu sendiri (*autocrine effect*), atau pada sel lain di sekitarnya (*paracrine effect*): tulang dan sel polimorfonuklear, mast sel, monosit, sel endotel, dan sel epitel. Dalam hal ini fibroblas tampak sebagai sel imunitas yang sebenarnya, yang dapat mengontrol tidak hanya matriks ekstraseluler, tetapi juga sel-sel di sekitarnya (Gogly & Pellat, 1997).

Dari uraian di atas, maka peneliti ingin mengetahui adanya perubahan jumlah fibroblas jaringan gingiva berkaitan dengan penggunaan estradiol valerat.

### **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian estrogen (estradiol valerat) per-oral berpengaruh terhadap jumlah fibroblas pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C betina?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian estrogen per-oral terhadap jumlah fibroblas pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C betina.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh pemberian estrogen terhadap rongga mulut.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi yang diperlukan guna penelitian selanjutnya, sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut di masa yang akan datang.



## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Estrogen

Estrogen merupakan hormon yang dihasilkan oleh ovarium dan dalam jumlah kecil juga disekresi oleh korteks adrenal (Guyton & Hall, 1991:744). Hormon estrogen termasuk hormon steroid kelamin, karena memiliki struktur kimia berintikan steroid dan secara fisiologik sebagian terbesar diproduksi oleh kelenjar endokrin sistem reproduksi. Estrogen endogen pada manusia terdiri dari estradiol, estriol, dan estron. Sekresi estradiol paling banyak dan potensi estrogeniknya juga paling kuat (Ganiswarna, 1995:451). Hati mengubah estradiol dan estron menjadi estriol. Estradiol, estron, dan estriol merupakan substrat bagi enzim hepatic yang menambahkan moiety glukuronida atau sulfat. Aktivitas enzim yang melaksanakan reaksi konjugasi ini bervariasi antara berbagai spesies. Hewan pengerat mempunyai sistem enzim yang melakukan metabolisme aktif sehingga estrogen hampir seluruhnya dimetabolisasi oleh hati (Murray dkk., 1999:589).

#### 2.1.1 Macam-macam Estrogen

Menurut Katzung (1989:551-552) estrogen ada dua macam, yaitu sebagai berikut.

##### 1. Estrogen alamiah

Estrogen terutama yang diproduksi oleh wanita adalah estradiol, estron, dan estriol. Estradiol merupakan produk utama ovarium. Selama kehamilan, banyak estrogen yang disintesis oleh plasenta. Estriol yang disintesis oleh unit plasenta janin dilepaskan ke dalam sirkulasi ibu dan diekskresikan dalam air susu ibu yang menyusui.

##### 2. Estrogen sintetik

Berbagai perubahan kimiawi telah dihasilkan dalam estrogen alamiah. Efek terpenting dari perubahan ini adalah untuk meningkatkan efektivitas estrogen bila diberikan per-oral. Di samping estrogen steroid, berbagai senyawa non steroid dengan aktivitas estrogenik telah disintesis dan digunakan di klinik.

### 2.1.2 Fungsi Estrogen

Pada wanita, estrogen secara langsung mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan alat kelamin primer yaitu vagina, serviks, uterus, dan tuba falopi. Timbulnya ciri-ciri kelamin sekunder juga sangat dipengaruhi estrogen, hal ini jelas terlihat pada seorang anak perempuan usia pubertas. Fungsi estrogen yang spesifik ialah perubahan yang terjadi secara siklik pada wanita dewasa, sesuai kadar hormon ovarium dan gonadotropin, yaitu siklus haid (Ganiswarna, 1995:440).

Menurut Katzung (1989:554-555), estrogen mempunyai sejumlah efek metabolik yang penting. Ia tampak bertanggung jawab sebagian untuk mempertahankan struktur normal kulit dan pembuluh darah pada wanita. Estrogen menurunkan kecepatan resorpsi tulang dengan melawan efek hormon paratiroid pada tulang tetapi tidak merangsang pembentukan tulang. Estrogen bisa juga mempunyai efek penting atas absorpsi usus karena ia mengurangi absorpsi usus. Selain merangsang sintesis enzim yang menyebabkan pertumbuhan uterus, ia mengubah produksi dan aktivitas banyak enzim lainnya di dalam tubuh. Estrogen meningkatkan sifat koagulasi darah. Estrogen juga mengatur pengendalian susunan saraf simpatis atas fungsi otot polos. Kegunaan klinik estrogen antara lain sebagai berikut ini.

#### 1. Hipogonadisme primer

Pengobatan hipogonadisme primer biasanya dimulai pada umur 11-13 tahun untuk merangsang perkembangan sifat seks sekunder dan haid untuk merangsang pertumbuhan yang optimum dan untuk menghindarkan akibat psikologi karena pubertas yang terlambat.

#### 2. Terapi hormonal pada pascamenopause

Estrogen banyak digunakan setelah menopause. Kebutuhan dan respon estrogen bervariasi serta banyak gejala dan kelainan pada wanita menopause mungkin tidak berhubungan dengan defisiensinya.

#### 3. Kegunaan lain

Estrogen yang dikombinasi dengan progestin dapat digunakan untuk menekan ovulasi.

## 2.2 Penggunaan Estrogen sebagai Kontrasepsi Hormonal

Kendala dalam menciptakan metode untuk menekan ovulasi secara hormonal terletak pada upaya mengembangkan kombinasi estrogen dan progestin yang tepat, yang dapat menekan ovulasi tetapi tidak menimbulkan efek yang tidak diinginkan dari kedua hormon tersebut. Sebagai contoh, jumlah salah satu hormon tersebut yang terlalu banyak dapat menyebabkan pola perdarahan menstruasi yang tidak normal. Oleh karena itu hampir semua pil KB yang digunakan untuk mengontrol kesuburan mengandung beberapa kombinasi dari estrogen sintetis dan progestin sintetis. Alasan utama untuk menggunakan estrogen sintetis adalah bahwa hormon alami hampir seluruhnya akan dinetralkan oleh hati dalam waktu singkat diabsorpsi dari saluran cerna ke dalam sirkulasi portal. Tetapi banyak dari hormon-hormon sintetis dapat bertahan terhadap kecenderungan perusakan oleh hati sehingga memungkinkan hormon-hormon tersebut diberikan secara oral. Dua dari estrogen sintetis yang paling sering digunakan adalah etinil estradiol dan mestranol. Di antara progestin yang paling sering digunakan adalah norethindrone, noretinodrel, etinodiol, dan norgestrel (Guyton & Hall, 1997:1301).

### 2.2.1 Sediaan Kontrasepsi Oral

Kontrasepsi oral mengandung estrogen atau progestin atau gabungan estrogen dan progestin. Kontrasepsi oral dewasa ini banyak tersedia untuk penggunaan klinik. Preparatnya bervariasi secara kimiawi dan banyak mempunyai kemiripan satu sama lain, tetapi tetap mempunyai perbedaan yang jelas. Preparat per-oral biasanya diabsorpsi dengan baik (Azwar dkk., 1994: 239).

Menurut Ganiswarna, 1995 (451) dikenal 4 tipe kontrasepsi oral, yakni sebagai berikut.

1. Tipe kombinasi terdiri dari 21-22 pil dan setiap pilnya berisi derivat estrogen dan progestin dosis kecil, untuk penggunaan satu siklus. Pil pertama diminum pada hari ke-1 perdarahan haid, selanjutnya setiap hari 1 pil selama 21-22 hari.
2. Tipe sekuensial terdiri dari 14-15 pil yang hanya berisi derivat estrogen dan tujuh pil berikutnya berisi kombinasi estrogen dan progestin. Cara penggunaan sama dengan pil kombinasi.

3. Tipe pil mini yang hanya berisi derivat progestin, noretindron atau norgestrel, dosis kecil terdiri dari 21-22 tablet. Cara pemberian sama dengan tipe kombinasi.
4. Pil pasca sanggama berisi dietilstilbestrol 25 mg, diminum 2 kali sehari, dalam waktu kurang dari 72 jam pasca senggama, selama 5 hari berturut-turut.

### 2.2.2 *Progynova*

*Progynova* mengandung estradiol valerat 1mg / tablet dan 2 mg / tablet yang merupakan estrogen teresterifikasi (Lukmanto, 1986:1309). *Progynova* berisi estradiol valerat yang merupakan derivat dari estrogen steroid yang digunakan pada pemakaian secara oral. Hampir semua estrogen diabsorpsi melalui saluran cerna, mukosa kulit utuh. Absorpsinya melalui kulit cukup baik sehingga sering menyebabkan efek sistemik. Hal ini tampak sebagai ginekomastia pada pria yang bekerja mengolah estrogen di pabrik tanpa sarung tangan (Ganiswarna, 1995: 442).

Kecepatan ekskresi melalui urin setelah estrogen per-oral dan intra vena diberikan hampir sama, hal ini menunjukkan bahwa absorpsi secara per-oral cepat dan lengkap. Ekskresi estrogen ini melalui urin ditemukan dalam bentuk konjugasi dengan asam sulfat atau glukoronat. Masa kerja lebih panjang dan hanya diberikan satu kali sehari karena metabolisme estrogen sintetik ini di hepar dan di jaringan lain jauh lebih lambat daripada estrogen alami (Ganiswarna, 1995: 442-443).

### 2.2.3 Efek Samping Kontrasepsi Oral

Efek samping dengan berbagai tingkat keparahan telah dilaporkan dengan penggunaan estrogen untuk terapi. Banyak efek lain yang dilaporkan berhubungan dengan kontrasepsi hormonal mungkin berhubungan dengan kandungan estrogennya. Selama dasawarsa terakhir telah jelas bahwa penurunan dosis unsur kontrasepsi oral jelas menurunkan efek samping ringan dan berat, yang membuat kontrasepsi relatif aman dan nyaman bagi banyak wanita muda (Katzung, 1989:555,567).

Efek samping ringan dapat berupa: mual, mastalgia, "break trough bleeding" dan edema, perubahan protein serum dan endokrin, perubahan psikologis, sakit

kepala, libido meningkat, "withdrawal bleeding". Efek samping yang lebih mengganggu (efek samping ini memerlukan penghentian penggunaan pil KB), misalnya *break trough bleeding* dan edema, bertambahnya berat badan, bertambahnya pigmentasi kulit, jerawat, hirsutisme, dilatasi ureter, infeksi vagina, amenore. Efek samping hebat: ikterus, kelainan vaskuler, depresi, peningkatan tekanan darah (Azwar dkk.,1994:250-252).

### 2.3 Gingiva

Gingiva adalah bagian mukosa rongga mulut yang mengelilingi gigi dan menutupi linggir (*ridge alveolar*). Gingiva merupakan bagian dari aparatus pendukung gigi yang berfungsi melindungi jaringan di bawah perlekatan gigi terhadap pengaruh lingkungan rongga mulut (Manson dan Eley,1993:1). Glickman dan Smulow (1974:2) menyebutkan bahwa gingiva terbagi atas tiga daerah yaitu margin gingiva (*free* atau *unattached*), gingiva cekat (*attached*), dan interdental (interproksimal) gingiva. Jika gigi dalam keadaan kontak, jaringan yang terletak di antara gigi itulah yang disebut papila interdental (interproksimal).

Pada gingiva sehat, margin gingiva tampak seperti bentukan pisau. bila dilihat lebih seksama, tampak bintik-bintik menyerupai kulit jeruk pada gingiva yang disebut *stippling*. *Stippling* gingiva banyak terdapat pada permukaan gingiva kecuali pada margin gingiva (*free* atau *unattached*). *Stippling* ini biasanya mengelilingi atau berbentuk oval dan biasanya berdiameter kurang dari 1 milimeter. Jika gingiva edematus, misalnya pada saat terjadi gingivitis, *stippling* berkurang atau bahkan tidak ada sama sekali (Glickman dan Smulow, 1974:2).

Menurut Manson dan Eley (1993:2-5), gingiva yang sehat berwarna merah muda, tepinya seperti pisau dan *scallop* agar sesuai dengan bentuk gigi-geligi. Warnanya dapat bervariasi tergantung pada jumlah pigmen melanin pada epitel, derajat keratinisasi epitel, vaskularisasi dan sifat dari jaringan ikat di bawahnya.

Jaringan ikat gingiva terbentuk dari anyaman bundel serat kolagen yang berjalan pada substansi dasar yang mengandung fibroblas, histiosit, pembuluh darah, saraf, sel plasma, dan sel-sel lain dalam sistem pertahanan tubuh yang

terdapat dalam jumlah banyak di dekat epitelium pertautan, dimana aktivitas imunitas dipertahankan (Manson dan Eley, 1993:2-5).

Carranza (1989:21) menyebutkan bahwa gingiva memiliki konsistensi kenyal dan cekat kecuali pada margin gingiva yang dapat digerakkan. Kolagen pada lamina propria yang terletak di daerah mukoperiosteum tulang alveolar menentukan kekenyalan gingiva cekat begitu juga dengan serat gingiva di daerah tepi gingiva.

Suplai darah pada gingiva diperoleh dari cabang-cabang arteri suprapariosteal labialis, lingual dan palatal, dari cabang arteri interdental dari anastomose dengan pembuluh darah ligamen periodontal. Gingiva menerima inervasi dari nervus bukalis, lingualis, palatal dan dari cabang nervus interdental pada nervus alveolar. Beberapa akhiran nervus ini juga ditemukan pada jaringan ikat (Glickman dan Smulow, 1974:2).

#### **2.4 Manifestasi Oral Penggunaan Kontrasepsi Hormonal**

Pil kontrasepsi menyebabkan situasi hormonal di dalam tubuh wanita yang pada saat tertentu mirip kehamilan. Pergeseran dalam keseimbangan hormonal menyebabkan perubahan seperti permeabilitas pembuluh darah yang meningkat, depolimerisasi serabut jaringan ikat dan lain-lain (Houwink dkk., 1993:179).

Peneliti lain memperlihatkan bahwa penambahan hormon seks pada jaringan gingiva dapat menyebabkan peningkatan sintesis prostaglandin E<sub>2</sub> secara signifikan. Dan prostaglandin tipe E adalah merupakan mediator inflamasi yang potensial (Genco *et al.*, 1990:224).

Efek samping seperti inflamasi gingiva dan hiperplasia yang sering terlihat selama masa pubertas, kehamilan, dan siklus menstruasi, disebabkan oleh meningkatnya konsentrasi hormon seks wanita di sirkulasi (Lee *et al.*, 1965; Cohen *et al.*, 1971; Arafat, 1974 dalam Genco, 1990:221). Teori ini didukung oleh penemuan inflamasi gingiva pada wanita pemakai kontrasepsi oral, hormon steroid, dan obat-obatan lain yang mengandung estrogen dan derivat progesteron (Lindhe dan Bjorn, 1967; Kalkwarf, 1978; Pankhurst *et al.*, 1981 dalam Genco 1990:221).

Banyak peneliti melaporkan wanita yang menggunakan kontrasepsi oral terjadi peningkatan prevalensi gingivitis disertai dengan kenaikan level cairan crevicular gingiva (Linde dan Bjorn, 1967; Lindhe *et al.*, 1969; El Ashiry *et al.*, 1970, dalam Genco, 1990:224). Hugoson (1970) dalam Genco (1990:224) juga menunjukkan bahwa kehamilan dan penggunaan kontrasepsi oral meningkatkan serum level hormon seks wanita.

Lynn (1967) dalam Nawawi (1978/1979:2), melaporkan adanya pembengkakan gingiva dan gingiva mudah berdarah bila terkena sentuhan pada seorang wanita muda usia, 19 tahun yang mana telah menggunakan preparat 5 mg noretisteran dan 75 mcg mestranol setelah 6 bulan pemakaian. Pembengkakan dan perdarahan tersebut akan berhenti dengan sendirinya setelah 3 bulan penghentian kontrasepsi oral tersebut.

Menurut Houwink dkk. (1993:165-170), gingivitis adalah suatu proses peradangan di dalam periodonsium yang tetap terbatas pada gingiva dan bersifat reversibel. Gejala klinis gingivitis antara lain sebagai berikut.

1. Bertambahnya cairan sulkus gingiva.

Cairan ini, cairan krevikular adalah hasil radang dan datang dari jaringan ikat melalui ruang interselular di dalam epitel sulkus ke sulkus dan dari sulkus tersebut masuk ke rongga mulut.

2. Kecenderungan untuk berdarah.

Perdarahan dapat diterangkan dari gambaran histologis dengan epitel yang rusak, jaringan ikat yang membengkak dan pembuluh darah yang mudah perforasi.

3. Perubahan warna gingiva.

Warna gingiva berubah dengan meningkatnya radang dari warna merah muda ke merah tua sampai ungu. Dilatasi pembuluh darah, penambahan pembuluh, dan perubahan di dalam pembuluh darah semuanya mengarah pada pengurangan kecepatan aliran darah dan adanya lebih banyak darah di dalam jaringan yang meradang. Tambahan pula epitelnya tipis dan tidak atau hanya sebagian bertdanuk.

#### 4. Pembengkakan.

Pembengkakan menyebabkan gingiva berubah karena dinding pembuluh darah menjadi lebih permeabel, maka keseimbangan osmotis antara darah dan jaringan interstisial, yang mengakibatkan pembentukan udem. Terlihat adanya perubahan dari jaringan yang kuat dan kaku menjadi gingiva yang lunak dan halus. Pada stadium lebih lanjut terjadi pembentukan jaringan granulasi, yang terdiri dari jaringan ikat muda dengan banyak fibroblas, sehingga menyebabkan perubahan bentuk pada gingiva.

#### 5. Kadang-kadang dijumpai gejala rasa sakit, pada pengukuran poket agak lebih sering karena ukuran poket oleh rusaknya epitel dapat dimasukkan ke dalam jaringan ikat sehingga menimbulkan reaksi.

Kaufman (1969) dalam Nawawi (1978/1979:3) melaporkan terjadinya *gingival hiperplasia* pada penggunaan campuran preparat 1mg Ethiodiol diacetat dengan 100 mg Mestranol, dimana pembesaran jaringan gingiva tersebut akan berkurang setelah 2 minggu penghentian kontrasepsi oral tersebut.

Perubahan mikroskopik memperlihatkan gingiva pada wanita hamil berbeda secara spesifik dan unik. Pemeriksaan dengan spesimen biopsi gingiva biasanya menunjukkan hiperplasia epitel dengan tonjolan "rete peg" dan beberapa perubahan pada permukaan keratinisasi, infiltrasi sel-sel inflamatori disertai edema dan berhubungan dengan perubahan degeneratif sekunder pada epitel dan jaringan penyambung (Glickman, 1962:157). Hiperplasia jaringan ikat merupakan proliferasi reaktif fibroblas dengan banyak serat kolagen yang timbul sebagai respon terhadap iritasi kronik (Robbins dan Kumar, 1987:495).

Estrogen yang diinjeksikan pada hewan coba setelah minggu kelima periode penelitian memperlihatkan peningkatan jumlah fibroblas pada ligamen periodontal yang diamati dari dinding distal interdental septum ligamen periodontal antara molar pertama dan kedua mandibula (Glickman dan Smulow, 1974:190).

Secara histologis, ketika estrogen diberikan pada tikus berumur 6 minggu dilaporkan terjadinya penambahan jumlah sel-sel pada ligamen periodontal. Disamping itu, ketika obat diberikan selama 10 minggu, dilaporkan terjadi

pengurangan banyaknya sel dan bundel kolagen. Walaupun reseptor estrogen tidak dapat diidentifikasi dalam leukosit, estradiol terakumulasi pada fagositosis polimorfoneutrofil dan NK limfosit cytosis berkurang. Hal ini merupakan aktivitas non reseptor yang berhubungan dengan interaksi estrogen pada jalur peroksidatif, termasuk pula sintesis prostaglandin. Hormon seks juga memberikan efek pada ligamen periodontal yang ditunjukkan dengan gambaran peningkatan mobilitas gigi yang terus-menerus secara horisontal selama kehamilan (Berkovitz *et al.*, 1995: 421).

## 2.5 Fibroblas

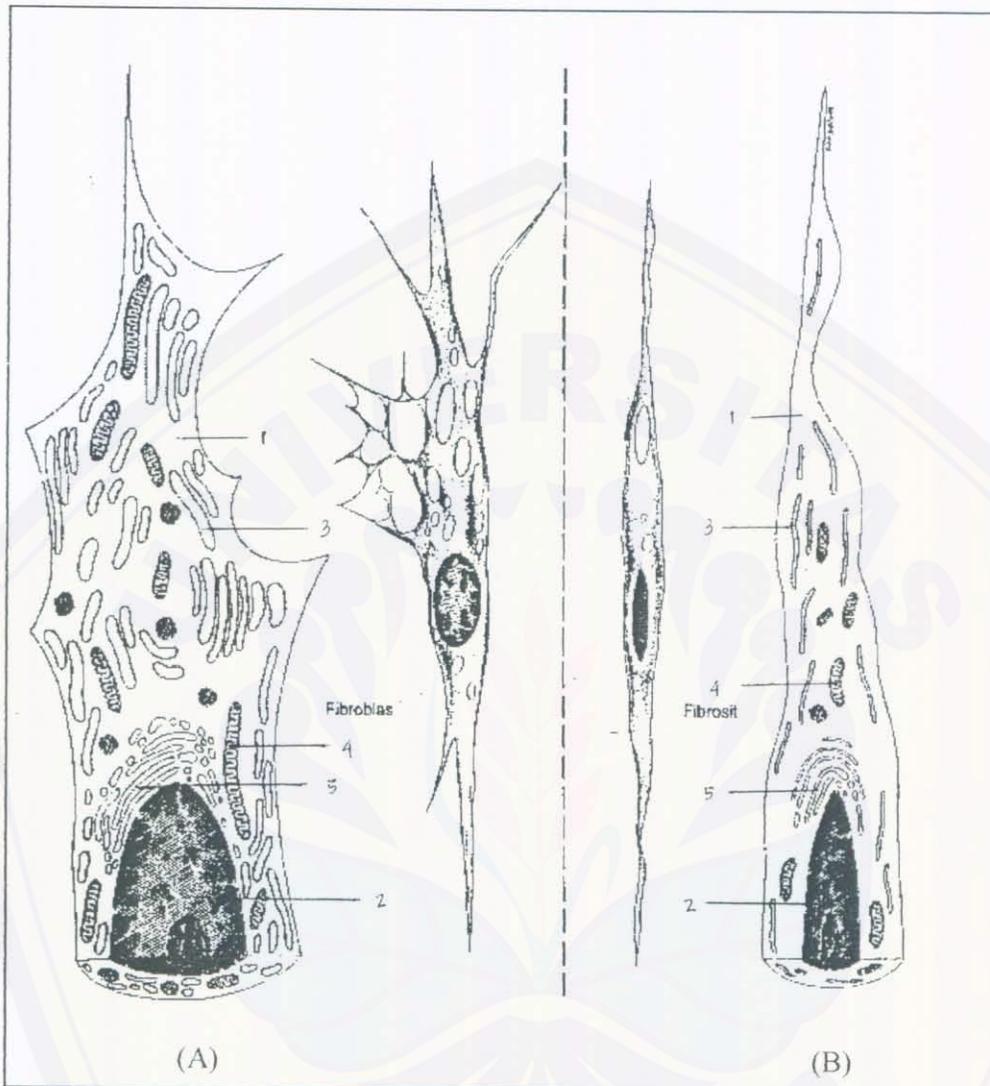
Menurut Dorldan (1998:703), fibroblas merupakan sel jaringan ikat, berbentuk pipih memanjang dengan tonjolan-tonjolan sitoplasmik di tiap ujungnya disertai nukleus vesikular, oval, pipih. Disebut juga *fibrocyte* dan *desmocyte*.

Fibroblas adalah sel yang paling banyak terdapat dalam jaringan ikat. Ia berfungsi membuat serat dan substansi interselular amorf (Junqueira dkk., 1998:106). Leeson dkk., (1991:166) menyebutkan bahwa fibroblas adalah salah satu dari dua jenis sel yang paling banyak terdapat pada jaringan ikat longgar. Sebagaimana dapat disimpulkan dari namanya, fibroblas dianggap yang membentuk serat-serat dan juga sebagian besar, mungkin seluruh, unsur amorf (terutama glikosamino-glikans).

Menurut Junqueira dkk. (1998:106), fibroblas aktif memiliki banyak sitoplasma yang bercabang-cabang tidak teratur. Intinya lonjong, besar, dan pucat, dengan kromatin halus dan anak inti yang jelas. Sitoplasmanya kaya akan retikulum endoplasma kasar, dan kompleks Golgi berkembang baik (Gambar 1).

Fibrosit adalah sel yang lebih kecil daripada fibroblas. Ia cenderung berbentuk gelendong, dengan lebih sedikit cabang-cabang daripada fibroblas. Ia memiliki inti yang panjang, lebih gelap, lebih kecil, dan sitoplasmanya bersifat asidofil serta mengdanung sedikit retikulum endoplasma kasar (Gambar 1). Bila cukup dirangsang, fibrosit dapat berubah menjadi fibroblas, dan aktivitas

sintetiknya diaktifkan kembali. Hal ini terjadi pada penyembuhan luka dan dalam keadaan demikian sel-sel mengambil bentuk dan tampak seperti fibroblas muda.



Gambar 1. (A) Fibroblas aktif dan (B) Fibroblas diam (fibrosit)

Sumber: Junqueira dkk., 1998:107 (fotokopi sesuai dengan aslinya).

Keterangan:

- 1) sitoplasma,
- 2) inti sel,
- 3) retikulum endoplasma kasar,
- 4) mitokondria,
- 5) kompleks Golgi.

Fibroblas membuat serat-serat kolagen, retikulin, elastin, glikosaminoglikan, glikoprotein dari substansi interselular amorf. Pada orang dewasa, fibroblas dalam jaringan ikat jarang mengalami pembelahan. Mitosis hanya tampak bila organisme memerlukan fibroblas tambahan, yaitu bila jaringan ikat cedera.

Gogly dan Pellat (1997) menyebutkan bahwa fibroblas merupakan sel yang banyak dijumpai antara lain pada gingiva yang sehat dan ligamen periodontal, dan bertanggung jawab terhadap sintesis dan pemeliharaan matriks ekstraseluler. Para ahli periodonsia mempelajari sifat biologis fibroblas untuk mendapatkan perbaikan jaringan periodontal, mereka mengetahui bahwa fibroblas pada gingiva dan ligamen periodontal berbeda. Ditambahkan pula, fenotip fibroblas dipengaruhi tidak hanya oleh faktor lokal (sitokin, faktor pertumbuhan, produk bakteri) dan mediator sistemik (hormon), tetapi juga oleh beberapa komponen pada matriks ekstraseluler. Dengan demikian, fibroblas melepaskan beberapa mediator spesifik aktif pada fibroblas itu sendiri (*autocrine effect*), atau pada sel lain di sekitarnya (*paracrine effect*): tulang dan sel polimorfonuklear, mast sel, monosit, sel endotel, dan sel epitel. Dalam hal ini fibroblas tampak sebagai sel imunitas yang sebenarnya, yang dapat mengontrol tidak hanya matriks ekstraseluler, tetapi juga sel-sel di sekitarnya.

## 2.6 Hipotesa

Pemberian estrogen (estradiol valerat) per-oral berpengaruh terhadap jumlah fibroblas pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C betina.

### III. METODE PENELITIAN



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

##### 3.1.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratoris.

##### 3.1.2 Tempat Penelitian

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

##### 3.1.3 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari – Februari 2003.

#### 3.2 Variabel Penelitian

##### 3.2.1 Variabel bebas

Estradiol valerat.

##### 3.2.2 Variabel terikat

Jumlah fibroblas pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C

##### 3.2.3 Variabel terkontrol

Variabel terkontrol adalah sebagai berikut.

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

#### 3.3 Jumlah dan Kriteria Sampel

##### 3.3.1 Jumlah Sampel

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

### 3.3.2 Kriteria Sampel

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

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

### 3.4 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.4.1 Alat Penelitian

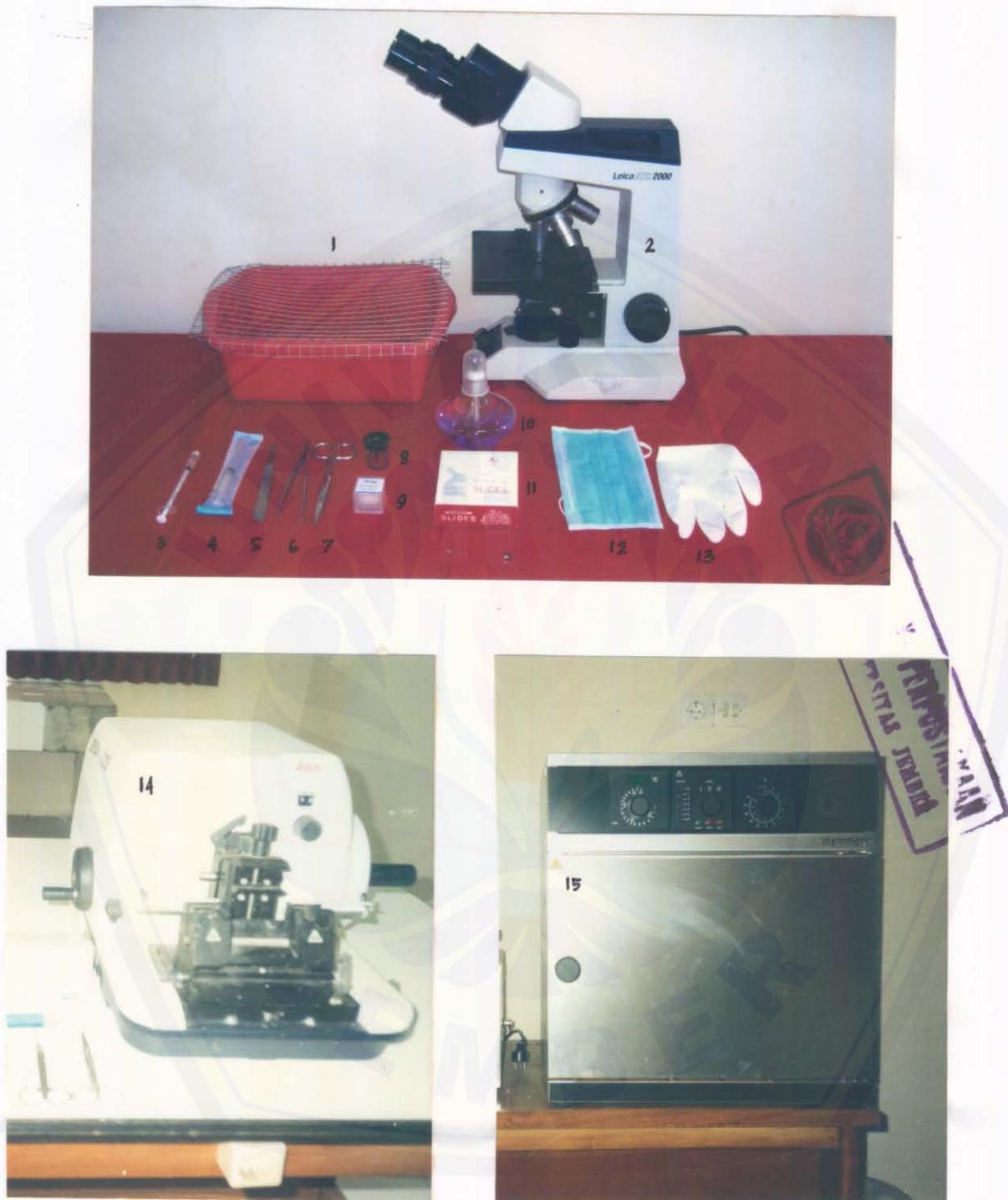
Alat-alat penelitian yang dipergunakan adalah sebagai berikut (dapat dilihat pada gambar 2):

- |                                |                             |
|--------------------------------|-----------------------------|
| 1) kandang plastik,            | 9) gelas penutup,           |
| 2) mikroskop binokuler,        | 10) <i>Bunsen brander</i> , |
| 3) sonde lambung,              | 11) kaca obyek,             |
| 4) <i>disposable syringe</i> , | 12) masker,                 |
| 5) <i>scalpel</i> ,            | 13) <i>handschoen</i> ,     |
| 6) pinset,                     | 14) mikrotom,               |
| 7) gunting,                    | 15) oven.                   |
| 8) <i>ocular micrometer</i> ,  |                             |

#### 3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan penelitian yang dipergunakan adalah sebagai berikut:

- |  |                            |
|--|----------------------------|
| 1) <i>progynova</i> (estradiol valerat), | 8) formalin 10%,           |
| 2) cat hematoksilin eosin,               | 9) <i>xylol</i> ,          |
| 3) minyak emersi,                        | 10) alkohol absolut,       |
| 4) mencit BALB-C betina,                 | 11) entelan,               |
| 5) formaldehid,                          | 12) <i>eter chloride</i> , |
| 6) parafin,                              | 13) kapas.                 |
| 7) aquades,                              |                            |



Gambar 2. Alat-alat yang Digunakan dalam Penelitian

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

Konversi dosis manusia ( $\pm 70$  kg) ke mencit (20 gr) = 0,0026  
(Wattimena dkk., 1993:19).

Dosis estradiol valerat ke manusia per hari	= 2 mg/hari
Dosis estradiol valerat ke mencit	= 0,0026 x 2 mg
	= 0,0052 mg/20 gr BB
	$\approx 0,005$ mg/20 gr BB

### 3.6 Definisi Operasional

1. Estradiol valerat: derivat dari estrogen steroid yang digunakan pada pemakaian secara oral.
2. Fibroblas: sel jaringan ikat, berbentuk pipih memanjang dengan tonjolan-tonjolan sitoplasmik di tiap ujungnya disertai nukleus vesikular, oval, pipih.

### 3.7 Prosedur Penelitian

#### 3.7.1 Tahap Persiapan

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

#### 3.7.2 Tahap Pengelompokan Subyek

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

1. Kelompok I (Kelompok kontrol)  
Tujuh ekor mencit yang diberi makan dan minum. Setelah 5 minggu diamati dan dihitung jumlah neutrofilnya.
2. Kelompok II (Kelompok perlakuan)  
Tujuh ekor mencit yang diberi estradiol valerat per oral 0.005 mg/20 gr BB. Setelah 5 minggu diamati dan dihitung jumlah fibroblasnya.

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

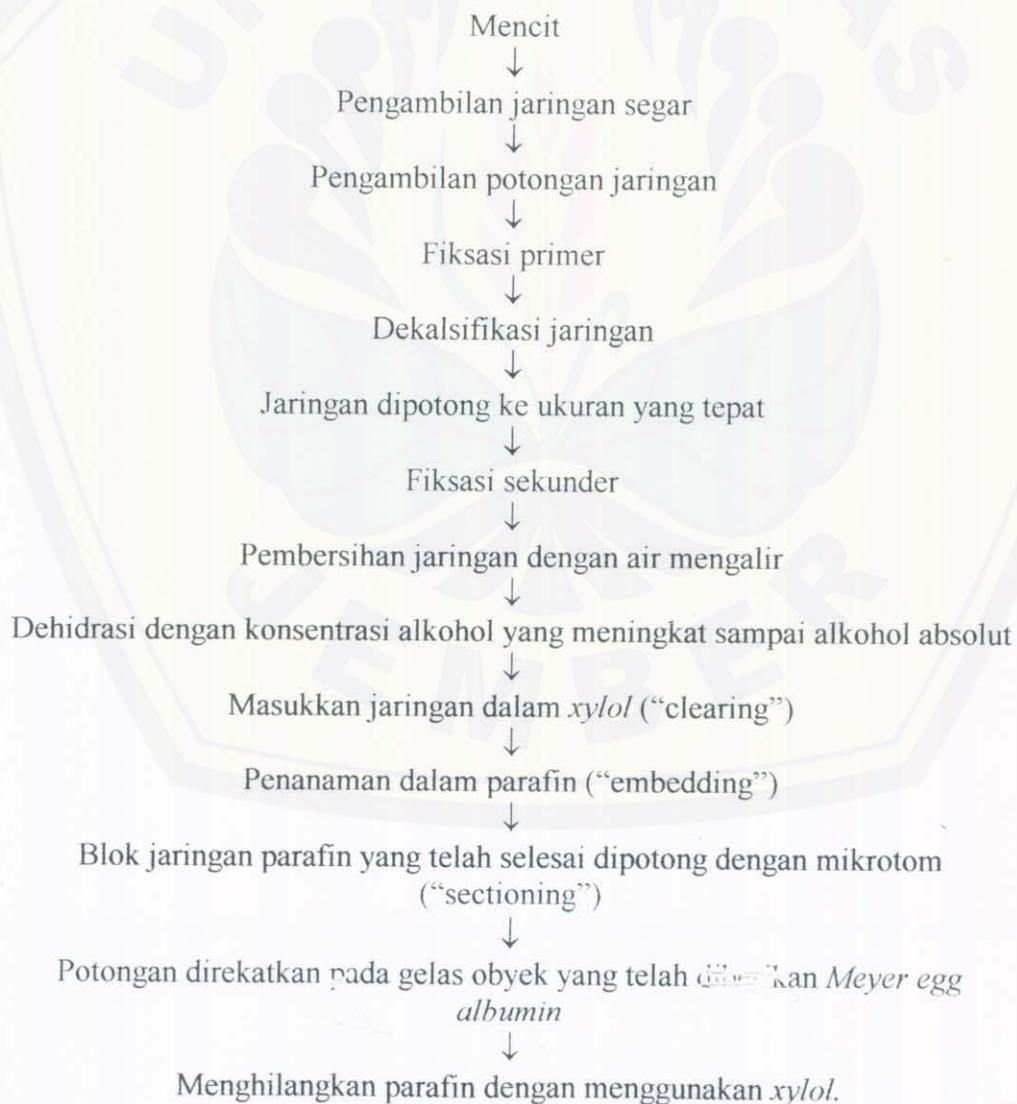
*Progynova* (estradiol valerat) diberikan sesuai dengan dosis konversi manusia ke mencit yaitu 0,005 mg / 20 gr BB. Kemudian dilarutkan dalam akuades steril, selanjutnya dimasukkan per-oral dengan sondase. Pemberian setiap hari satu kali dalam kurun waktu yang tetap (setiap pukul 09.00 – 12.00 WIB). Perlakuan ini dilakukan pada kelompok II.

### 3.7.4 Tahap Preparasi Jaringan

Hewan coba dikorbankan secara injeksi peritoneal, yang selanjutnya diikuti pengambilan atau pemotongan jaringan gingiva.

### 3.7.5 Tahap Pembuatan Sediaan

Tahapan pembuatan sediaan jaringan gingiva adalah sebagai berikut.



Sumber : Ruppel dalam Sobotta dan Hammersen, 1993:2-3; Sheldon dan Sommers, 1965:102 serta Ross dan Edward, 1985:1-2.

### 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 hapus dimasukkan ke dalam *xylol* selama 2 menit lalu ulangi dengan memasukkannya kembali ke dalam *xylol* dalam wadah yang berbeda selama 2 menit.
2. Fiksasi sediaan hapus dengan larutan alkohol absolut selama 1 menit lalu ulangi dengan memasukkannya kembali ke dalam alkohol dalam wadah yang berbeda selama 1 menit.
3. Lakukan fiksasi kedua dengan memasukkan sediaan hapus ke dalam alkohol 95 % selama 1 menit lalu ulangi dengan memasukkannya kembali ke dalam alkohol dalam wadah yang berbeda selama 1 menit.
4. Bilas sediaan hapus dengan air mengalir selama 10 sampai 15 menit, mula-mula dengan aliran lambat kemudian lebih kuat dengan tujuan menghilangkan semua kelebihan zat warna.
5. Sediaan hapus digenangi dengan zat warna hematoxilin Mayer's selama 15 menit. Sediaan hapus diwarnai untuk meningkatkan kontras alami dan untuk memperjelas berbagai unsur sel dan jaringan serta bahan ekstrinsik.
6. Bilas kembali dengan air hangat atau air mengalir selama 20 menit.
7. Sediaan hapus digenangi eosin selama 15 detik sampai 2 menit.
8. Menurut Leeson, (1991:9) sediaan hapus dicelupkan ke dalam alkohol dengan konsentrasi yang semakin meningkat antara lain alkohol 95 % selama 2 menit lalu ulangi hal yang sama dengan wadah yang berbeda. Kemudian sediaan hapus dicelupkan ke dalam alkohol absolut selama 2 menit dan ulangi hal ini sebanyak 2 kali dengan menggunakan wadah yang berbeda.
9. Setelah melalui alkohol absolut sediaan hapus dipindahkan ke dalam *xylol* selama 2 menit lalu ulangi hal ini sebanyak 2 kali dengan menggunakan wadah yang berbeda.
10. Setelah dikeluarkan dari *xylol* lakukan "mounting".

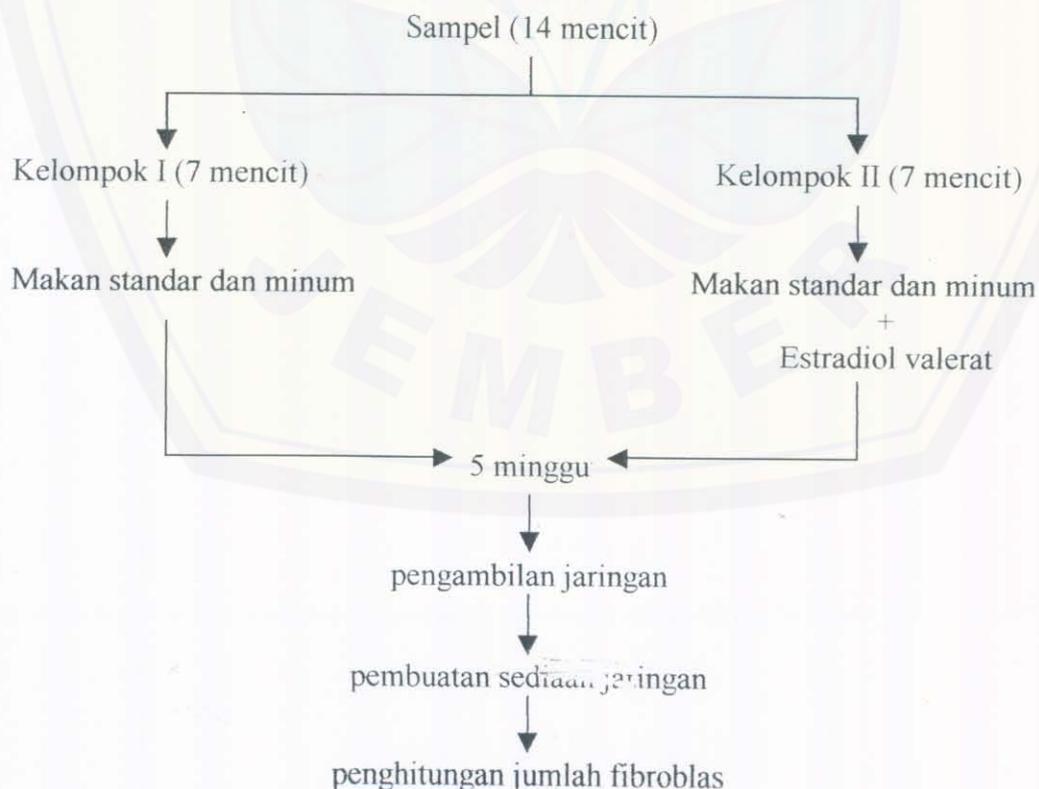
11. Beri setetes medium saji yang mempunyai indeks refraksi hampir sama dengan indeks refraksi kaca, misalnya balsam kanada pada sediaan hapus. Kemudian sediaan itu ditutup dengan kaca penutup dan dibiarkan mengering.

### 3.7.7 Tahap Penghitungan Jumlah Fibroblas

Sediaan jaringan dihitung dengan menggunakan lensa obyektif yang sesuai pada mikroskop binokuler. Penghitungan di mikroskop dengan gratikule dengan perbesaran 400x. Kemudian dibaca luas fibroblas dengan menghitung kotak gratikule pada empat irisan sampel (Rukmo,1995:2). Dengan metode ini tanda (-) dan (+) diubah menjadi bentuk angka atau diskor dengan ketentuan sebagai berikut:

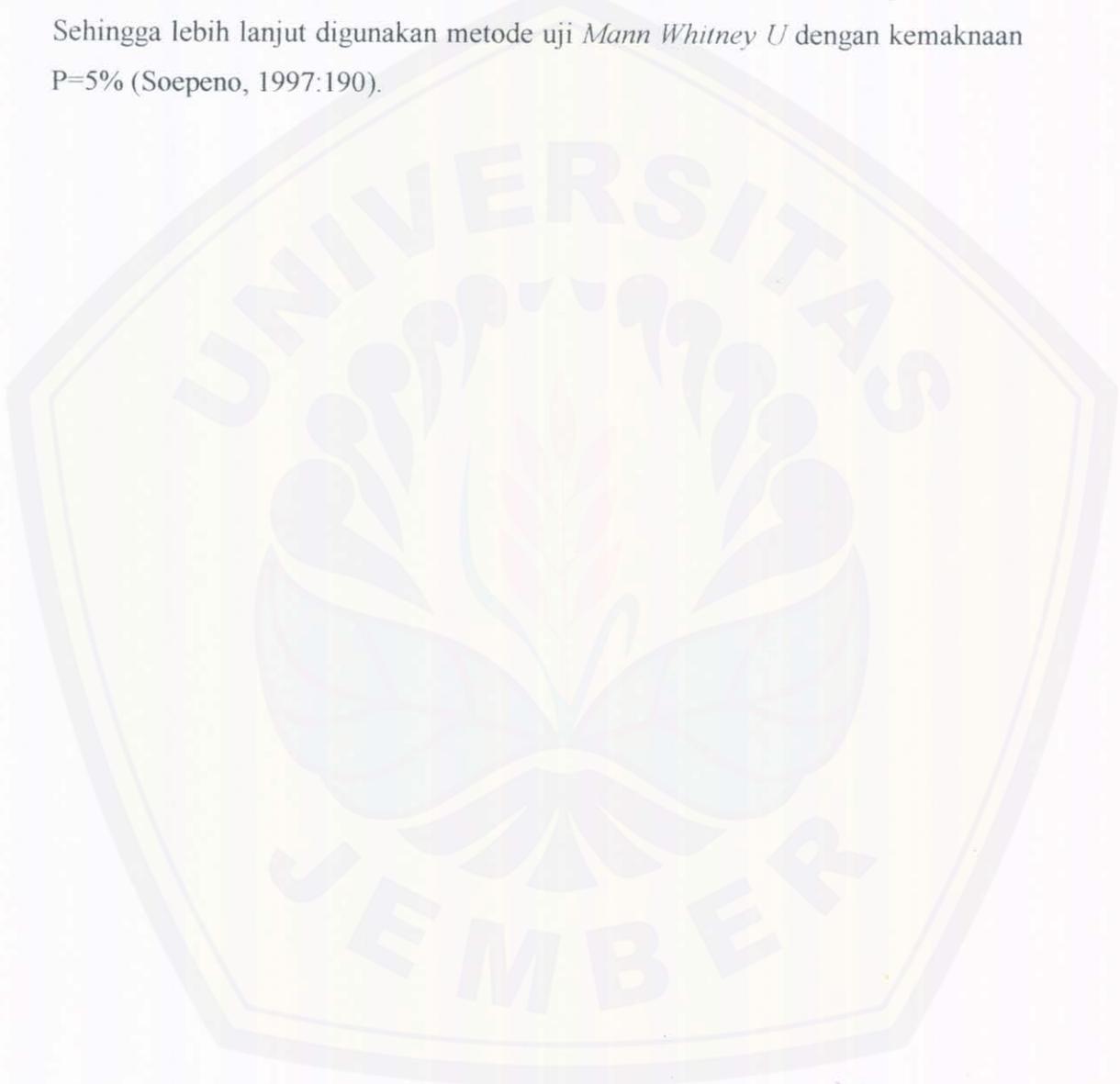
- (-) = 0 (tidak ada fibroblas), diubah menjadi 1,
- (+) = 1-5 (sedikit), diubah menjadi 2,
- (++) = 6-10 (menyebar), diubah menjadi 3,
- (+++)= 11-15 (banyak), diubah menjadi 4,
- (++++)= >16 (banyak sekali), diubah menjadi 5.

### 3.8 Alur Penelitian



### 3.9 Analisa Data

Data yang diperoleh dianalisa dengan metode statistik untuk menguji taraf signifikansi (harga P). Oleh karena data yang diperoleh masih menggambarkan suatu sistem jenjang urutan, yaitu bahwa fibroblas jumlah sedikit, menyebar, banyak, dan sangat banyak, maka data tersebut jenis ordinal non parametrik. Sehingga lebih lanjut digunakan metode uji *Mann Whitney U* dengan kemaknaan  $P=5\%$  (Soepeno, 1997:190).



## IV. HASIL DAN ANALISA DATA

## 4.1 Hasil Penelitian

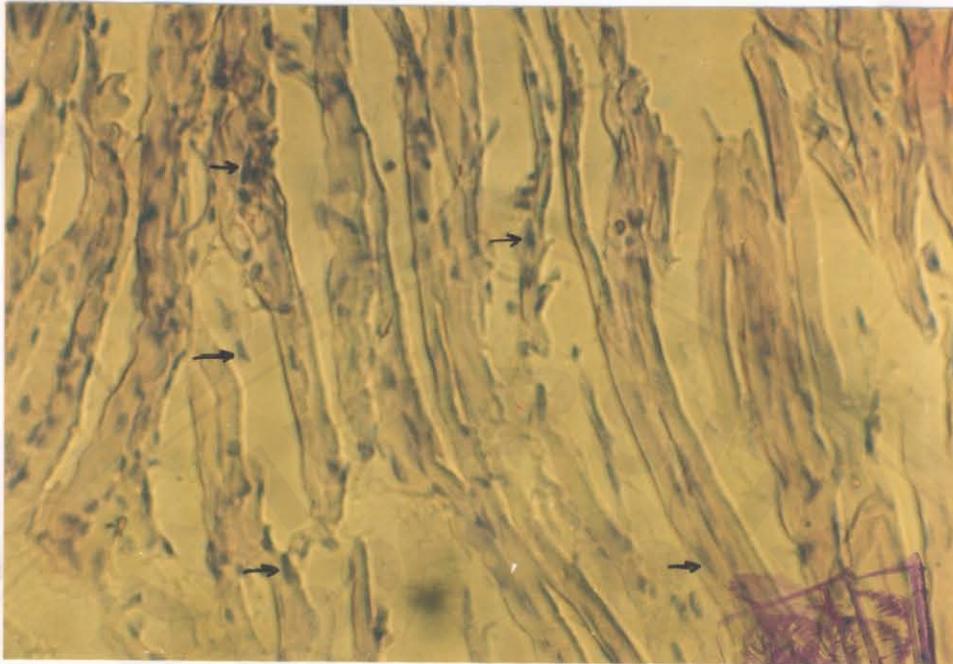
Penelitian tentang pengaruh pemberian estrogen (estradiol valerat) per-oral terhadap jumlah fibroblas pada sediaan jaringan gingiva mencit betina telah dilaksanakan pada bulan Januari-Maret di laboratorium histologi dan farmakologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Dari penelitian tersebut didapatkan data seperti tertera pada lampiran 1.

Data tersebut kemudian diuji dengan statistik non parametrik uji *Mann Whitney U*. Dengan metode tersebut, tanda (-) dan (+) diubah menjadi bentuk angka seperti tertera pada tabel di bawah ini.

Tabel 1. Jumlah Fibroblas pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

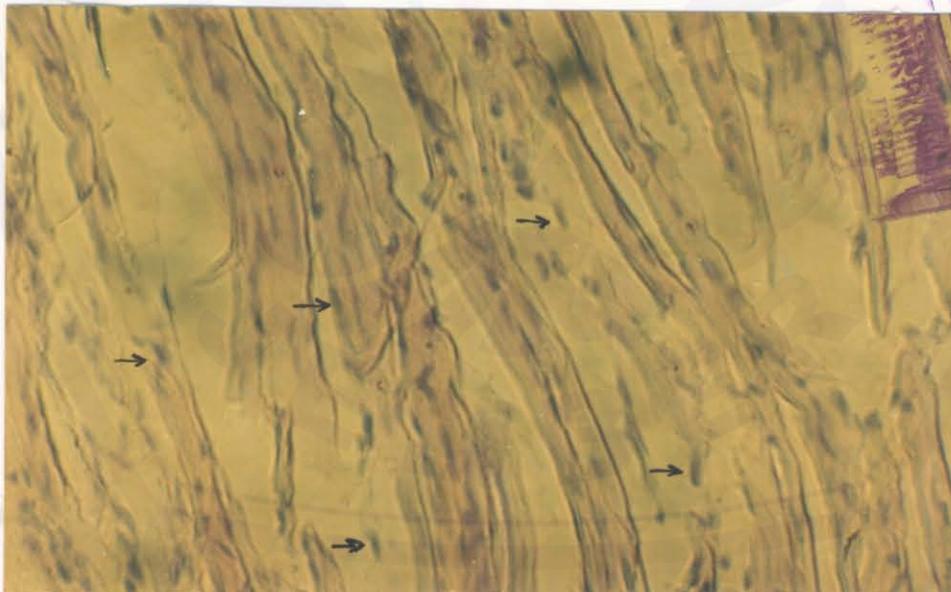
No	Kontrol					perlakuan				
	a	b	c	d	jumlah	a	b	c	d	Jumlah
1	5	5	5	5	20	3	4	3	3	13
2	5	5	5	5	20	3	3	3	3	12
3	5	5	5	5	20	4	3	3	3	13
4	5	5	5	4	19	3	4	3	4	14
5	5	5	5	5	20	4	3	4	3	14
6	5	5	5	5	20	4	3	3	4	14
7	5	5	5	5	20	4	4	3	3	14

Dari tabel di atas, hasil skor pada kelompok kontrol (a,b,c, dan d) rata-rata termasuk dalam kriteria lima yang berarti bahwa fibroblas pada preparat jaringan gingiva terlihat banyak sekali. Sedangkan pada kelompok perlakuan (a,b,c, dan d) rata-rata termasuk dalam kriteria tiga yang berarti jumlah fibroblas pada preparat jaringan gingiva terlihat menyebar. Dengan demikian terdapat perbedaan antara kelompok kontrol dan perlakuan. Kelompok perlakuan memiliki jumlah fibroblas lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol (foto preparat jaringan kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada gambar 3 dan gambar 4).



Gambar 3. Foto Sediaan Jaringan Gingiva Mencit (kontrol)

Keterangan: Fibroblas (tanda panah)



Gambar 4. Foto Sediaan Jaringan Gingiva mencit (perlakuan)

Keterangan: Fibroblas (tanda panah)

#### 4.2 Analisa Data Hasil Penelitian

Analisa data hasil penelitian didahului dengan uji homogenitas varian untuk menguji ragam dari populasi-populasi dan uji normalitas data untuk mengetahui distribusi datanya. Hasil uji homogenitas varian ditampilkan pada tabel 2 dan hasil uji normalitas pada tabel 3.

Tabel 2. Hasil Uji Homogenitas Kelompok Kontrol dan Perlakuan

		Test of Homogeneity of Variance			
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
fibroblast	Based on Mean	4,305	1	12	,060
	Based on Median	3,109	1	12	,103
	Based on Median and with adjusted df	3,109	1	11,352	,105
	Based on trimmed mean	4,268	1	12	,061

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

Pengujian hipotesis pada uji homogenitas varian ini sebagai berikut.

a. Hipotesis Ho : ragam dari semua perlakuan adalah sama.

H1 : minimal ada 1 perlakuan yang ragamnya tidak sama.

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

c. Daerah kritis atau daerah penolakan :

Ho ditolak jika  $P < 0,05$

Ho diterima jika  $P > 0,05$

Berdasarkan pada uji statistik homogenitas pada 14 mencit, terlihat bahwa *Levene Test* hitung = 4,305 dengan nilai probabilitas = 0,060. Karena probabilitas  $> 0,05$  maka Ho diterima atau dengan kata lain ragam dari semua perlakuan adalah sama (homogen).

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas Data Kelompok Kontrol dan Perlakuan

		Tests of Normality					
kelompok		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
fibroblast	kontrol	,204	7	,200*	,970	7	,899
	perlakuan	,156	7	,200*	,938	7	,624

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

a. Lilliefors Significance Correction

Keterangan : *df.* : derajat kebebasan

*Sig.* : signifikansi/probabilitas

Uji normalitas yang digunakan adalah uji *Kolmogorov-Smirnov*. Berdasarkan hasil uji tersebut ditemukan bahwa penyebaran distribusi data jumlah osteoblas pada kelompok kontrol dan perlakuan terdistribusi normal, karena nilai signifikansinya ( $p=0,200$ ) ( $> 0,05$ ).

Kemudian dilakukan uji *Mann Whitney U* dengan derajat kemaknaan 95% untuk mengetahui kemaknaan perbedaan kedua kelompok analisis.

Tabel 4. Hasil Uji *Mann Whitney U* pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Test Statistics		fibroblas
Mann-Whitney U		,000
Wilcoxon W		28,000
Z		-3,134
Asymp. Sig. (2-tailed)		,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,001

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

Hipotesis.

- Ho : kedua rata-rata populasi adalah identik
- H1 : kedua rata-rata populasi adalah tidak identik

Pengambilan keputusan.

- jika probabilitas  $> 0,05$  maka Ho diterima
- jika probabilitas  $< 0,05$  maka Ho ditolak

Keputusan.

Terlihat bahwa signifikansinya adalah 0,002, atau probabilitas di bawah 0,05 ( $<0,05$ ), yang berarti  $H_0$  ditolak, atau terdapat perbedaan antara kelompok kontrol dan perlakuan.





## V. PEMBAHASAN

Penggunaan pil kontrasepsi menyebabkan perubahan hormonal yang pada saat tertentu mirip kehamilan (Houwink, 1993:179). Kehamilan itu sendiri dapat meningkatkan respon imun terhadap iritasi lokal dan menghasilkan gambaran klinis yang berbeda dibandingkan dengan keadaan normal. Namun gingivitis selama kehamilan tidak akan terjadi jika iritasi lokal dihilangkan (Carranza, 1989:469; Houwink, 1993:179; Manson dan Eley, 1993:69). Jadi dengan demikian kehamilan hanya merupakan penyebab sekunder sedangkan iritasi lokal adalah penyebab primernya. Seperti pada pubertas, inflamasi ringan akibat plak akan menjadi jauh lebih parah pada masa kehamilan. Gingiva akan menjadi bengkak, berwarna merah terang, sensitif, dan mudah berdarah secara spontan. Juga terlihat adanya peningkatan eksudat gingiva dan mobilitas gigi (Manson dan Eley, 1993:69).

Inflamasi gingiva sering dijumpai pada wanita pengguna pil kontrasepsi yang disebabkan oleh meningkatnya konsentrasi hormon estrogen di sirkulasi. Kdandungan dari kontrasepsi hormonal yang dapat mengakibatkan beberapa efek samping ini mungkin berhubungan dengan estrogennya (Katzung, 1989:555). Hasil penelitian ini ternyata dapat menunjukkan pengaruh estrogen (estradiol valerat) terhadap jaringan gingiva. Hal ini terlihat pada pengamatan sediaan jaringan gingiva tikus yang telah diberi estrogen selama 5 minggu yang ternyata mengalami perubahan seluler. Sel-sel yang mengalami perubahan, salah satunya adalah fibroblas. Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, jumlah fibroblas pada kelompok perlakuan lebih sedikit dibandingkan kelompok kontrol.

Berkurangnya jumlah fibroblas ini rupanya berpengaruh pada eksistensi jaringan gingiva. Dalam keadaan normal, fibroblas merupakan sel yang bertanggung jawab untuk menghasilkan serat-serat kolagen, retikulin, elastin, glikosaminoglikan dan glikoprotein dari substansi interseluler amorf (Junqueira, 1998:106). Karena jumlah fibroblas berkurang, maka produksi kolagen jaringan gingiva juga ikut berkurang. Penurunan jumlah kolagen ini ternyata tidak hanya disebabkan oleh berkurangnya jumlah fibroblas, tetapi juga diakibatkan oleh

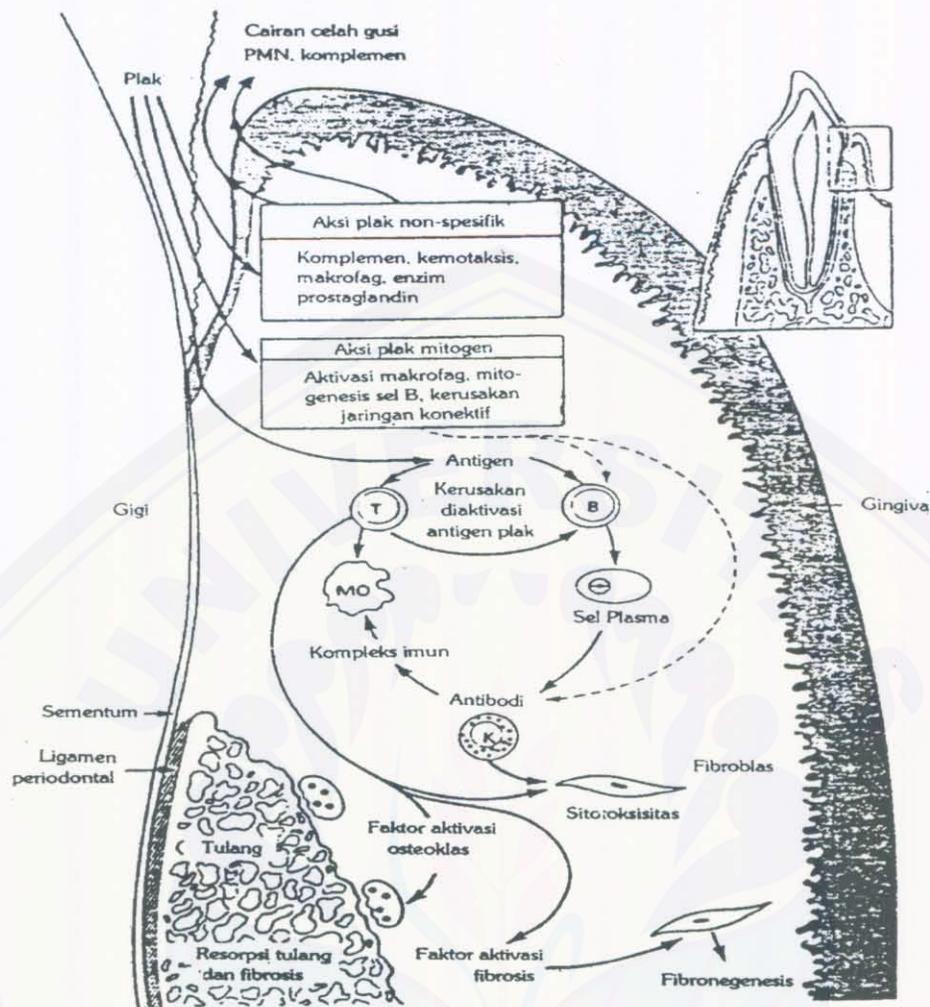
destruksi kolagen dalam mekanisme pertahanan (Lehner, 1995:49). Akibat adanya destruksi kolagen tanpa diimbangi peningkatan aktivitas fibroblas untuk menghasilkan kolagen, maka akan terjadi kerusakan jaringan.

Gingivitis karena faktor hormonal menunjukkan adanya perubahan komposisi bakteri di dalam plak gigi karena pengaruh perubahan kadar hormon (Roeslan, 2002:136). Kemungkinan interaksi bakteri-hormon inilah yang merubah komposisi plak dan menyebabkan inflamasi gingiva yang terlokalisir (Carranza, 1989:470).

Mekanisme terjadinya degenerasi fibroblas itu sendiri pada dasarnya diawali adanya iritasi bakteri plak atau endotoksin yang dihasilkan. Antigen bakteri berpenetrasi ke epitelium krevikular, masuk ke dalam jaringan dan merangsang terjadinya imunitas. Kedua aspek sistem imun mempunyai potensi untuk melindungi hospes dan kerusakan jaringan. Aktivitas imunitas humoral akan menyebabkan akumulasi sel-sel plasma dan produksi imunoglobulin yang akan mengaktifkan komplemen dan menimbulkan inflamasi serta generasi prostaglandin. Akumulasi sel inflamasi dapat merangsang pengeluaran enzim perusak jaringan (Manson dan Eley, 1993:59).

Roeslan (2002:135) menyatakan bahwa respon imun lokal di daerah celah gusi mungkin dapat mengeliminasi antigen kuman. Namun sebagian antigen bakterial akan menyusup ke dalam jaringan gingiva. Antigen akan dihadapi oleh sel T yang akan memproduksi limfokin karena sudah disensitisasi antigen, dan mediator ini akan mengaktifasi, menarik dan menghambat migrasi makrofag. Hal ini juga terjadi sebagai akibat limfokin yang disekresikan oleh sel B yang juga tersensitisasi antigen. Kejadian selanjutnya adalah dibangkitkannya respon seluler dan humoral untuk menghancurkan antigen dengan efek kerusakan jaringan (Gambar 5 dan Gambar 6).

Limfosit yang peka juga memberikan respon terhadap plak gigi dengan pelepasan bahan larut yang disebut limfokin. Bahan ini dilepaskan oleh sel T dan sel B, walaupun beberapa limfokin, seperti faktor mitogenik dan kemotaktik dihasilkan predominan oleh sel T dan lainnya, seperti faktor pengaktif osteoklas, oleh sel B. Mediator lainnya, limfotoksin, adalah sitotoksik terhadap fibroblas

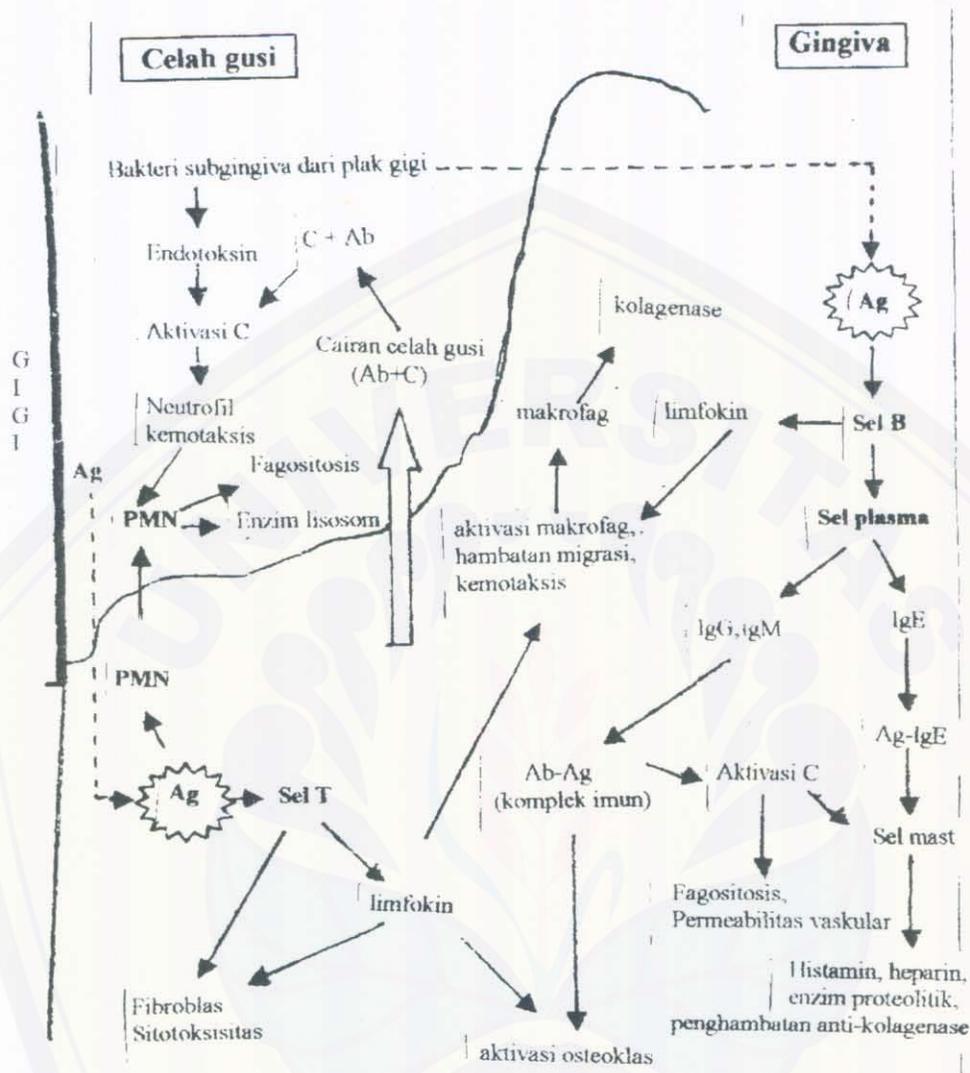


Gambar 5. Patogenesis kelainan periodontal.

Keterangan: T: sel T, B: sel B, MO: monosit.

Sumber: Roeslan, 2002:133 (fotokopi sesuai aslinya)

gingiva manusia yang terlihat pada kolagen yang ada pada membran periodontal (Lehner, 1995:31). Pada keadaan ini akan terjadi perubahan degeneratif fibroblas, ditunjukkan dengan berkurangnya jumlah fibroblas pada sediaan jaringan gingiva menciit yang diberi estrogen.



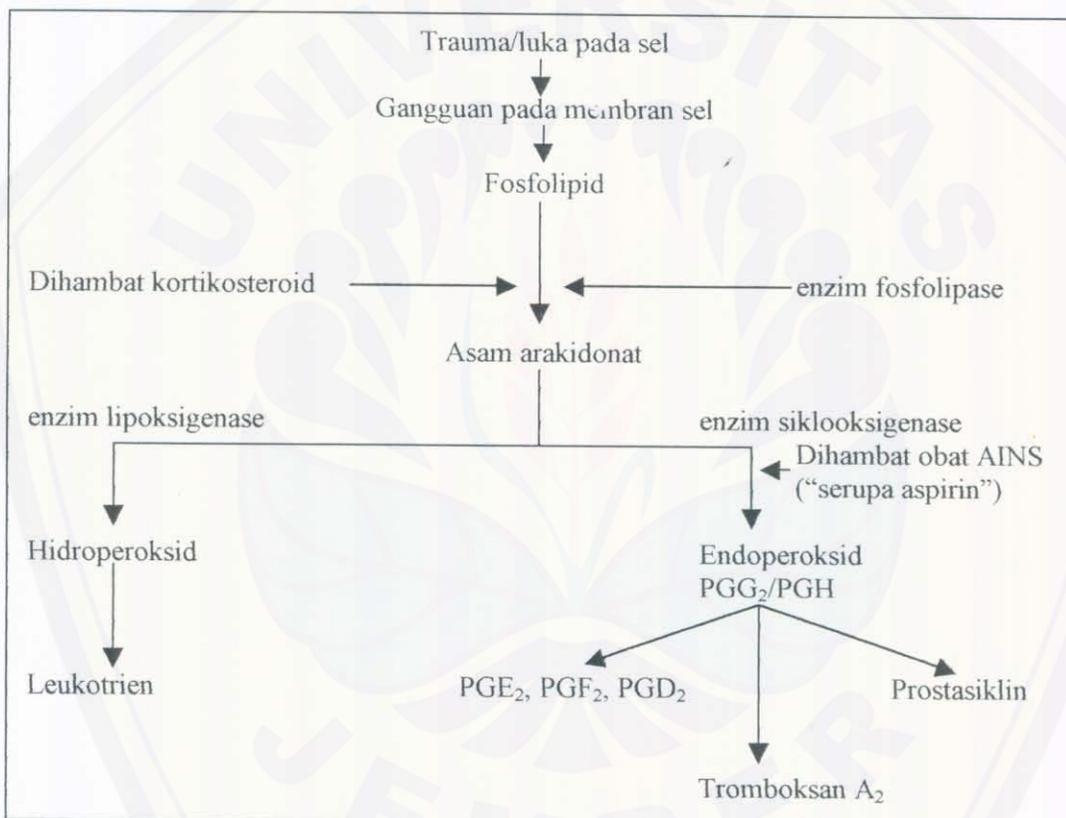
Gambar 6. Respon imun pada kondisi gingivitis dan periodontitis.

Keterangan: Eliminasi antigen terjadi di daerah celah gusi secara lokal, sedangkan antigen yang menyerang jaringan gusi akan menimbulkan respon imun sistemik, baik respon imun seluler maupun humoral.

Sumber: Roeslan, 2002:134 (fotokopi sesuai aslinya)

Diperkirakan estradiol valerat menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG<sub>2</sub> terganggu (Ganiswarna, 1999:207). PGG<sub>2</sub> secara cepat dimodifikasi oleh gugus peroksida enzim siklooksigenase sehingga menghasilkan PGH<sub>2</sub> (Gambar 7). PGH<sub>2</sub> kemudian

menghasilkan prostaglandin, tromboksan dan prostasiklin melalui jalur yang berbeda (Katzung, 1989:548-549). Salah satu hasil sintesis prostaglandin adalah interleukin-1 (IL-1) yang berperan merangsang proliferasi sel epitel dengan memproduksi kolagen dan meningkatkan proliferasi fibroblas (Roeslan, 2002:68). Hambatan pada pelepasan prostaglandin menyebabkan aktivitas IL-1 menurun sehingga proliferasi fibroblas dalam jaringan juga akan menurun. Dengan demikian adanya iritasi atau trauma akan menyebabkan jumlah sel fibroblas berkurang.



Gambar 7. Biosintesis Prostaglandin

Sumber : Ganiswarna, 1995:208.

Hasil penelitian ini dapat membuktikan bahwa pemberian estrogen (estradiol valerat) ternyata dapat meningkatkan respon pertahanan tubuh yang berlebihan yang menyebabkan terjadinya perubahan seluler salah satunya terhadap fibroblas. Manson dan Eley (1993:59) juga menyebutkan bahwa aktivitas pertahanan tubuh ini dapat merusak sel jaringan ikat dan mengurangi pemulihan.

Namun dalam keadaan tertentu ternyata sel fibroblas juga dapat mengalami mitosis. Hal ini terjadi bila organisme memerlukan fibroblas tambahan yaitu bila jaringan ikat cedera (Junqueira, 1998:106). Selain itu pada gingivitis stadium lanjut juga dijumpai pembentukan jaringan granulasi, yang dianggap sebagai jaringan ikat muda dengan banyak fibroblas.



#### IV. KESIMPULAN DAN SARAN

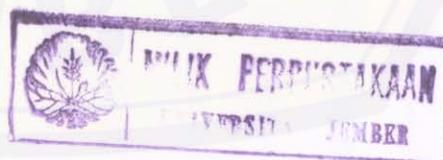
##### 6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian tentang pemberian estrogen (*estradiol valerat*) terhadap jumlah fibroblas pada jaringan gingiva mencit betina BALB-C, dapat disimpulkan bahwa pemberian estrogen selama 5 minggu dapat menurunkan jumlah fibroblas pada jaringan gingiva mencit.

##### 6.2 Saran

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

1. Perlu adanya penelitian lebih lanjut tentang mekanisme estrogen (*estradiol valerat*) yang dapat menurunkan jumlah fibroblas.
2. Perlu adanya penelitian lebih lanjut tentang pengaruh jangka panjang pemberian estrogen (*estradiol valerat*) terhadap jaringan gingiva.
3. Penggunaan kontrasepsi hormonal tidak selalu menimbulkan gejala klinis di rongga mulut. Untuk mencegah terjadinya efek samping, hendaknya diimbangi dengan konsumsi makanan bergizi dan menjaga kebersihan rongga mulut.



DAFTAR PUSTAKA

- Azwar, A., J. Chaidir, S. Munaf, S. Natadiputra, Leliani F.Y., S. Azis, S. Tanzil, M.T. Kamaludin, dan Theodorus. 1994. *Catatan Kuliah Farmakologi Fakultas kedokteran Universitas Sriwijaya*. Bagian I. Jakarta: EGC.
- Berkovitz, B.K.B., B.J. Moxham, H.N. Newman. 1995. *The Periodontal Ligament in Health and Disease*. London: Mosby-Wolfe.
- Carranza. 1989. *Glickman's Clinical Periodontology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Dewanti, I.D.A.R. 2001. *Karakteristik Sel pada Gingivitis Akibat Respon Estrogen dengan Metode Imunoflorescen*. Jember: Lembaga Penelitian Universitas Jember.
- Djamhuri, A. 1995. *Sinopsis Farmakologi: Dengan Terapan Khusus di klinik dan Perawatan*. Jakarta: Hipocrates.
- Dorland. 1998. *Kamus Saku Kedokteran*. Edisi 25. Jakarta: EGC.
- Ganiswarna, G. 1995. *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Genco, R.J., H.M. Goldman, and D.W. Cohen. 1990. *Contemporary Periodontics*. New York: C.V. Mosby Company.
- Glickman, I. dan Smulow. 1974. *Periodontal Disease: Clinical, Radiographic and Histopatologic Features*. Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Glickman, I. 1962. *Clinical Periodontologi*. Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Gogly, B. and B. Pellat. 1997. "The Fibroblast as an Inflammatory Cell". *The Periodontology and Oral Implantology Journal* 16/3/1997. [www.paro.org/16-3/a1635e.html](http://www.paro.org/16-3/a1635e.html).
- Guyton, A.C. dan J.E. Hall. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Cetakan I. Alih Bahasa: Irawati Setiawan, K. A. Tengadi, dan A. Santos. Judul Asli: "Textbook of Medical Physiology". Jakarta: EGC.

- Houwink, B., O.B. Dirks, A.D. Cramwinckel, P.J.A. Crielaers, L.R. Dermaut, M.A.J. Eijkman, J.H.J. Huis In't Veld, K.G. König, G. Moltzer, W.H. van Palenstein Helderma, T. Pilot, P.A. Roukema, H. Schautteet, H.H. Tan, M.I. van de Velden-Veldkamp, J.H.M. Wöltgens. 1993. *Ilmu Kedokteran Gigi Pencegahan*. Alih Bahasa: Sutatmi Suryo. Judul Asli: "*Preventieve Tandheelkunde, 1984*". Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Junquiera, L.C, J. Carneiro, dan R.O. Kelly. 1998. *Histologi Dasar*. Edisi 8. Alih Bahasa: Tambayong. Judul Asli: "*Basic Histology, 1995*". Jakarta: EGC.
- Katzung, B.G. 1989. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Alih Bahasa: B.H. Kotualubun, B. Ladrawasih, C. Sanjaya, H. Setiabudi, Y.H. Hokardi, G. Budipranoto, dan P. Andrianta. Judul Asli: "*Textbook of Histology, 1985*". Jakarta EGC.
- Leeson, T.S., C.R. Leeson, dan A.A. Paparo. 1991. *Buku ajar Histologi*. Alih Bahasa: R. Soeharto, S. Roewijoko, I. Goeritnoko, dan M. Martoprawiro. Judul Asli: "*Textbook of Histology, 1985*". Jakarta: EGC.
- Lehner, T. 1995. *Imunologi pada Penyakit Mulut*. Alih Bahasa: Elly Wirriawan. Judul Asli: "*Imunology of Oral Diseases, 1992*". Jakarta: EGC.
- Lukmanto, H. 1986. *IPI Informasi Akurat Produk Farmasi di Indonesia*. Jakarta: EGC.
- Manson, J.D. dan B.M. Eley. 1993. *Buku Ajar Periodonti*. Alih Bahasa: Anastasia S. Judul Asli: "*Outline of Periodontics (1989)*". Jakarta: Hipocrates.
- Murray, R.K., D.K. Granner, P.A. Mayes, dan V.W. Rodwell. 1999. *Biokimia Harper*. Alih Bahasa: A. Hartono. Judul Asli: "*Harper's Biochemistry, 1996*". Jakarta: EGC.
- Nawawi, S., M. Anwar, dan A. Boedihardjo. 1978/1979. *Laporan Penelitian: Pengaruh Oral Contraceptive pada Jaringan Gusi*. Yogyakarta: Lembaga Penelitian Universitas Gajah Mada.
- Robbins, S.L. dan V. Kumar. 1987. *Basic Pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Roeslan, B.O. 2002. *Imunologi Oral: Kelainan di Rongga Mulut*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Ross, M.H dan J.R. Edward. 1985. *Histology: A Text and Atlas*. New York: J. B. Lippincott Company.

- Rukmo, M. 1995. *Penilaian Kesembuhan Histopatologik Kista Radikuler (The Assesment of the Histopatological Healing of Radicular Cysts)*. Majalah Kedokteran Gigi. Vol. 28. No.1.
- Sheldon dan M.D. Sommers. 1995. *Manual for Histologic Technician*. London: J.A. Churchill Ltd.
- Sobotta dan F. Hammersen. 1993. *Histologi Atlas Berwarna Anatomi Mikroskopik*. Edisi 3. Alih bahasa: Petrus Danrianto . Judul asli: "Histologie, Atlas der Mikroskopischen Anatomie, 1985". Jakarta: EGC.
- Soepeno, B. 1997. *Statistik Terapan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Sudiana, I.K. Tanpa tahun. *Teknik Praktis untuk Jaringan dan Sel*. Bali: C. V. Dharma Shandi.
- Vrefn, S.G.S., Block W.L., Saurwein R.W., Oettinger M.C., Verhave J.P., Meuwissen J.H.F.T., Vandermeer J.W.M., dan Vandenbroek M.F. 1995. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Volume 53.
- Wattimena, J.R., N.C. Soegiarso, dan A.A. Soemardji. 1993. *Laboratorium Farmakologi*. Bandung: Jurusan Farmasi FMIPA ITB.
- Winotopradjoko, M. 2002. *Informasi Spesialite Obat Indonesia*. Jakarta: Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia.

## Lampiran 1. Data Hasil Penelitian

**Data Penghitungan Fibroblas**

Kontrol					Perlakuan				
K1	21	18	16	18	P1	7	12	9	7
K2	18	18	17	17	P2	9	8	9	10
K3	17	20	21	15	P3	12	9	8	10
K4	18	22	18	14	P4	10	15	7	15
K5	20	18	18	19	P5	14	10	12	9
K6	18	18	19	21	P6	15	10	9	15
K7	18	20	20	21	P7	12	14	9	6

## Keterangan:

Skoring: (-) = 0 (tidak ada fibroblas)

(+)= 1-5 (sedikit)

(++) = 6-10 (menyebar)

(+++)= 11-15 (banyak)

(++++)= &gt;16 (banyak sekali)

**Hasil Pengamatan Histologis Fibroblas pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan**

No	Kontrol				Perlakuan			
	a	b	C	d	a	b	c	d
1	++++	++++	++++	++++	++	+++	++	++
2	++++	++++	++++	++++	++	++	++	++
3	++++	++++	++++	++++	+++	++	++	++
4	++++	++++	++++	+++	++	+++	++	+++
5	++++	++++	++++	++++	+++	++	+++	++
6	++++	++++	++++	++++	+++	++	++	+++
7	++++	++++	++++	++++	+++	+++	++	++

Lampiran 2. Hasil Analisa Statistik

Case Processing Summary

kelompok		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
fibroblast	kontrol	7	100,0%	0	,0%	7	100,0%
	perlakuan	7	100,0%	0	,0%	7	100,0%

Tests of Normality

kelompok		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
fibroblast	kontrol	,204	7	,200*	,970	7	,899
	perlakuan	,156	7	,200*	,938	7	,624

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

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
fibroblast	Based on Mean	4,305	1	12	,060
	Based on Median	3,109	1	12	,103
	Based on Median and with adjusted df	3,109	1	11,352	,105
	Based on trimmed mean	4,268	1	12	,061

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

kelompok		N	Mean Rank	Sum of Ranks
fibroblast	kontrol	7	11,00	77,00
	perlakuan	7	4,00	28,00
Total		14		

(dilanjutkan)

## Lampiran 2 (lanjutan)

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	fibroblast
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	28,000
Z	-3,134
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

**Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test****Frequencies**

	kelompok	N
fibroblast	kontrol	7
	perlakuan	7
	Total	14

**Test Statistics<sup>a</sup>**

		fibroblast
Most Extreme Differences	Absolute	1,000
	Positive	,000
	Negative	-1,000
Kolmogorov-Smirnov Z		1,871
Asymp. Sig. (2-tailed)		,002

a. Grouping Variable: kelompok