



**PENGARUH PEMBERIAN ESTROGEN (estradiol valerat)
PER ORAL TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PMN PADA
SEDIAAN JARINGAN GINGIVA MENCIT BALB-C BETINA
(Penelitian Eksperimental Laboratoris)**

**KARYA TULIS ILMIAH
(SKRIPSI)**



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

FAKULTAS
KEDOKTERAN GIGI

Asal:

1. diah
2. belian

Klass

615.386

Terima: 13 MAR 2004

HAN

No. Induk:

P e

Pengkat:

PT

Pembimbing :

Prof. dr. Soenarjo (DPU)

drg. I.D.A. Ratna Dewanti, M.Si (DPA)

HORMON PROGESTASIONAL

Oleh :

Naning Handayani

Nim : 991610101095

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS JEMBER
2003**

**PENGARUH PEMBERIAN ESTROGEN (estradiol valerat)
PER ORAL TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PMN PADA
SEDIAAN JARINGAN GINGIVA MENCIT BALB-C BETINA
(Penelitian Eksperimental Laboratoris)**

**KARYA TULIS ILMIAH
(SKRIPSI)**

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

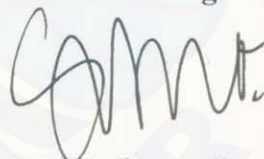
**Oleh:
Naning Handayani
Nim: 991610101095**

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
2003**

Diterima oleh:

Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Jember

Sebagai Karya Tulis Ilmiah (SKRIPSI)

Dipertahankan pada:

Hari : Jum'at

Tanggal : 10 Oktober 2003

Tempat : Ruang Ujian Skripsi FKG UNEJ

Ketua



Prof. dr. Soenarjo

NIP. 130 178 058

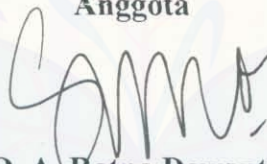
Sekretaris



drg. Didin Erma Indahyani, M. Kes

NIP. 132 162 521

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

Awal mula menuntut ilmu diam.

Yang kedua mendengar dengan tekun.

Yang ketiga faham dan hafal.

Yang keempat mengamalkannya.

Yang kelima menyebarluaskannya.

(Abdulazis Salim Basyarahil)

KATA PERUNTUKAN

- ♥ Ayahanda Damiyanto dan Ibunda Ni'amah tercinta yang senantiasa bermunajat pada Allah SWT demi tercapainya keberhasilan ananda.
- ♥ Kakakku Samsul, Adikku Ana dan Fais serta saudara-saudaraku yang ada di Malang yang selalu memberikan semangat dan doa demi keberhasilan studiku.
- ♥ Mas Ikhwan yang selalu mendampingi dan memberikan semangatnya dalam mencapai cita-citaku.
- ♥ Rekan-rekanku semua khususnya angkatan 99.

KATA PENGANTAR

Syukur alhamdulillah, penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, kasih dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan Karya Tulis Ilmiah (SKRIPSI) yang berjudul “ Pengaruh Pemberian Estrogen (estradiol valerat) Per Oral Terhadap Jumlah Neutrofil PMN Pada Sediaan Jaringan Gingiva Mencit BALB-C Betina “. Guna memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar sarjana Kedokteran Gigi pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Penelitian dan penulisan ini dapat terselesaikan berkat bantuan dan dukungan berbagai pihak, maka dalam kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. drg. Zahreni Hamzah, MS, selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
2. Prof. dr. Soenarjo, selaku Dosen Pembimbing Utama (DPU) dan drg. I. D. A. Ratna Dewanti, M. Si, selaku Dosen Pembimbing Anggota (DPA) yang dengan penuh kesabaran memberikan bimbingan dan pengarahan dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. drg. Didin Erma Indahyani, M.Kes, selaku sekretaris yang telah memberikan masukan dan bimbingan guna kesempurnaan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Yetty, Hafiedz, Anam, Irma dan Firdi atas kerjasama dan kekompakannya.
5. Mbak Asri dan warga Mastrip II/29B yang memberi semangat padaku.
6. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam penulisan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini masih jauh dari sempurna sehingga penulis membuka diri terhadap saran dan kritik demi penyempurnaan karya ini. Mudah-mudahan Skripsi ini banyak memberikan manfaat bagi pembaca dan penulis.

Jember, Juli 2003

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
RINGKASAN.....	xiii
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Hormon Estrogen.....	4
2.1.1 Definisi.....	4
2.1.2 Mekanisme Kerja Estrogen	5
2.1.3 Peranan Estrogen dalam Proses Inflamasi	5
2.1.4 Progynova	6
2.2 Keradangan (Inflamasi).....	7
2.2.1 Definisi.....	7
2.2.2 Gejala Radang	7
2.2.3 Macam Radang	7

2.3	Neutrofil PMN	8
2.3.1	Definisi.....	8
2.3.2	Tempat dan Waktu Munculnya Neutrofil	9
2.3.3	Pembentukan dan Kinetika Neutrofil	10
2.3.4	Fungsi Neutrofil dalam Inflamasi	10
2.4	Hipotesa	11
III.	METODE PENELITIAN	12
3.1	Jenis, Tempat dan Waktu Penelitian	12
3.1.1	Jenis Penelitian	12
3.1.2	Tempat Penelitian	12
3.1.3	Waktu Penelitian	12
3.2	Variabel Penelitian	12
3.2.1	Variabel Bebas	12
3.2.2	Variabel Terikat	12
3.2.3	Variabel Terkendali	12
3.3	Jumlah dan Kriteria Sampel	12
3.3.1	Jumlah Sampel	12
3.3.2	Kriteria Sampel	13
3.4	Alat dan Bahan Penelitian	13
3.4.1	Alat-alat Penelitian	13
3.4.2	Bahan-bahan penelitian	14
3.5	Konversi Dosis Pemberian Pil KB dari Manusia ke Mencit.....	14
3.6	Definisi Operasional	14
3.7	Prosedur Penelitian	15
3.7.1	Tahap Persiapan	15
3.7.2	Tahap Pengelompokan Subyek.....	15
3.7.3	Tahap Pemberian estradiol valerat.....	15
3.7.4	Tahap Preparasi Jaringan	15
3.7.5	Tahap Pembuatan Sediaan	16
3.7.6	Tahap Pengecatan Hematoxilin- Eosin (HE)	16

3.7.7	Tahap Penghitungan Jumlah Neutrofil PMN.....	16
3.8	Alur Penelitian.....	17
3.9	Analisa Data	17
IV.	HASIL DAN ANALISA DATA	19
4.1	Hasil Penelitian	19
4.2	Analisa Data Hasil Penelitian.....	20
V.	PEMBAHASAN	21
VI.	KESIMPULAN DAN SARAN	24
6.1	Kesimpulan.....	24
6.2	Saran	24
DAFTAR PUSTAKA		
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....		25

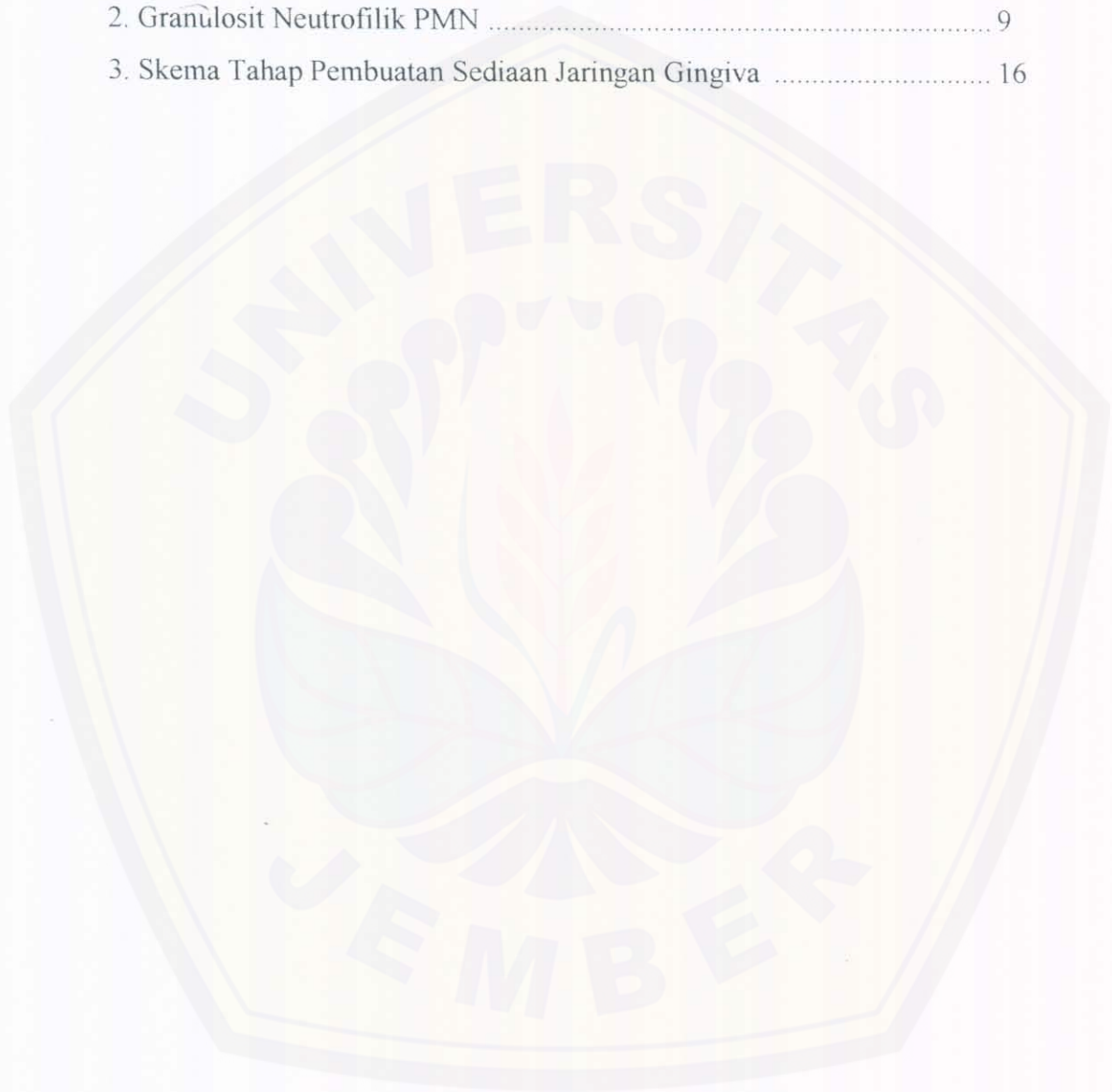
DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Jumlah Neutrofil PMN pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol Selama 5 minggu	19



DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Rumus Bangun Estrogen.....	4
2. Granulosit Neutrofilik PMN	9
3. Skema Tahap Pembuatan Sediaan Jaringan Gingiva	16



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Tabel Hasil Analisa Data	25
2. Foto Penelitian	27



RINGKASAN

Naning Handayani, NIM 991610101095 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Pengaruh Pemberian Estrogen (estradiol valerat) Per oral Terhadap Jumlah Neutrofil PMN Pada Sediaan Jaringan Gingiva Mencit BALB-C Betina, 35 Halaman, dibawah bimbingan Prof. dr. Soenarjo (DPU) dan drg. I. D. A. Ratna Dewanti, M. Si (DPA).

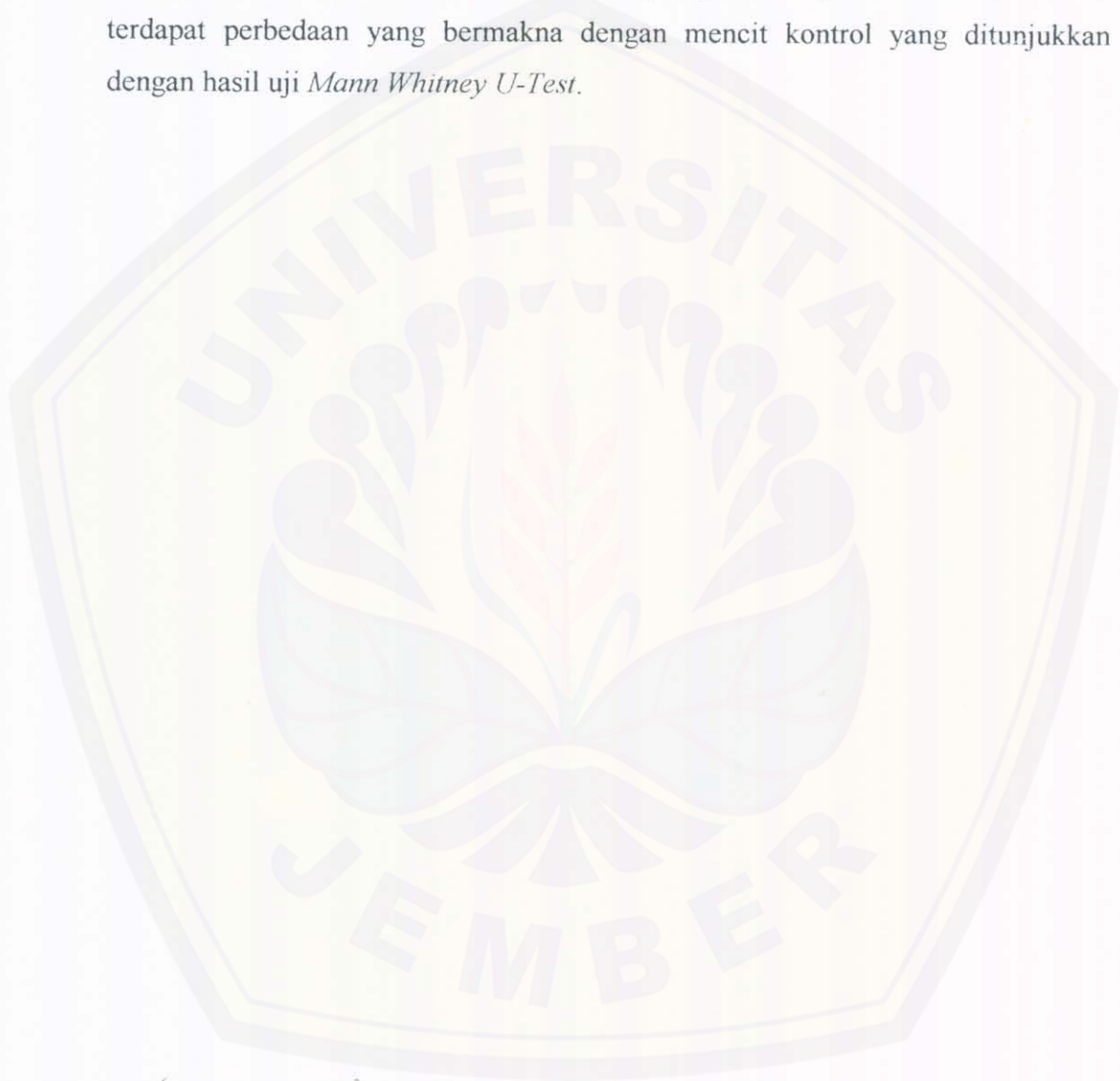
Negara Indonesia merupakan negara yang memiliki jumlah penduduk cukup banyak dan masih dalam proses berkembang. Program KB yang digalakkan untuk mengurangi kepadatan penduduk dengan menggunakan metode alamiah dan buatan. Pil KB paling banyak digunakan oleh akseptor KB secara tidak langsung memiliki beberapa efek, karena adanya kandungan hormon estrogen dan progesterin. Kenaikan estrogen dapat menyebabkan pembuluh darah tepi mengalami vasodilatasi, pengurangan resistensi kapiler dengan adanya kenaikan permeabilitas kapiler. Jaringan gingiva paling sering terkena efeknya yang melibatkan sel-sel imunitas tubuh seperti PMN, makrofag, limfosit, sel plasma, fibroblas dan kolagen. Selain itu, estrogen mempunyai efek anti inflamasi karena dapat menurunkan produksi sitokin proinflamatori seperti IL-1, IL-6, TNF α dan prostaglandin. Saat terjadi inflamasi neutrofil PMN mempunyai peranan dalam respon imun non spesifik.

Estradiol valerat merupakan derivat estrogen steroid yang digunakan secara per oral dengan dosis pada manusia 1-2 mg/per hari.

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

Metode penelitian sampel terdiri dari 14 ekor mencit BABL-C, dengan kriteria sebagai berikut mencit betina, berat badan \pm 20-30 gram, usia 1-2 bulan, dan dalam keadaan sehat dan tidak hamil. Sampel dibagi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol (7 mencit) dan kelompok perlakuan (7 mencit). Kedua kelompok tersebut diberi makanan beras dan air minum (air), kemudian mencit perlakuan diberi estrogen (estradiol valerat) dengan dosis 0,005 mg/20 gr BB selama 5 minggu. Setelah itu, mencit pada masing-masing kelompok diambil jaringan gingivanya dan dihitung jumlah neutrofil PMNnya di bawah mikroskop.

Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan jumlah neutrofil PMN. Hal ini disebabkan pemberian estrogen yang lama dapat menyebabkan pembuluh darah tepi mengalami vasodilatasi disertai pengurangan resistensi kapiler sehingga mempengaruhi proses peradangan yang disertai pemunculan neutrofil PMN dalam jumlah yang meningkat. Pemberian estrogen per oral pada mencit perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna dengan mencit kontrol yang ditunjukkan dengan hasil uji *Mann Whitney U-Test*.





BAB I PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Dalam menghadapi serangan benda asing yang dapat menimbulkan infeksi atau kerusakan jaringan tubuh manusia dibekali sistem pertahanan tubuh untuk melindungi dirinya (Roeslan, 2002:1). Respons pertahanan terhadap cedera tersebut dinamakan peradangan. Hal ini diawali oleh sejumlah agen atau rangsang dan terjadi dibagian tubuh manapun, tetapi ciri dasarnya selalu sama, apapun penyebab dan dimanapun tempatnya (Lawler, *et al.*, 1992: 9).

Keradangan dapat terjadi secara akut atau kronis dan dapat disertai komplikasi. Keradangan yang tidak disertai komplikasi dibagi dalam 3 stadium yaitu stadium vaskuler, stadium respons seluler awal dan stadium seluler lanjut. Pada keadaan radang awal atau perubahan dini terjadi dalam berapa jam atau hari dan menunjukkan usaha tubuh untuk menghancurkan agen penyebab. Pada keadaan ini hanya ada 2 tipe leukosit yang terdapat. Pertama yang merupakan golongan terbesar adalah neutrofil polimorfonuklear (PMN). Kedua, makrofag yang berasal dari monosit utama (Lawler *et al.*, 1992:9-10).

Neutrofil PMN berperan dalam respons imun non spesifik yang diawali dengan mobilisasi sel fagosit ke daerah beradanya benda asing yang merupakan bagian dari respons inflamasi, diikuti perubahan pada bagian humoral dan peristiwa fagositosis. Dimana respons tersebut merupakan respons pertama oleh sistem imunitas tubuh yang ditujukan untuk semua benda asing yang masuk ke dalam tubuh kita. Saat terjadi inflamasi disertai dengan kerusakan jaringan dan perubahan-perubahan seluler sebagai usaha untuk mempertahankan homeostasis. Apabila terjadi infeksi bakteri, jumlah leukosit akan meningkat. Sebagai respons akut, fibrinogen, faktor Hageman, aktivitas fibrinolisis dan pembentukan eritrosit juga meningkat. Sedangkan saat fagositosis, sel-sel fagosit seperti neutrofil PMN, monosit, dan makrofag akan menyerang sel target dengan cara menelan dan menghancurkannya (Roeslan, 2002:4-5).

Pil KB memiliki kandungan estrogen dan progestin (Ganiswarna, 1995: 439). Hormon estrogen dan progestin ini termasuk hormon steroid kelamin, yang berhubungan erat dengan alat kelamin primer dan sekunder wanita (pada khususnya). Sehingga, pil KB yang mengandung hormon tersebut mempunyai efek mual, miastalgia, perdarahan antar haid, sakit kepala ringan, perubahan berat badan dan udem (Ganiswarna, 1995:454).

Selain itu, pengaruh hormon steroid kelamin terhadap kesehatan rongga mulut telah lama diketahui. Pengaruh tersebut terutama tampak saat pubertas, menstruasi dan menopause. Jaringan yang sering terkena adalah mukosa rongga mulut. Perubahan gingiva tentunya melibatkan sel-sel pada gingiva dan darah yang berperan dalam sistem imunitas tubuh. Sel-sel tersebut antara lain Polimorfonuklear (PMN), makrofag, limfosit, sel plasma, fibroblas dan kolagen (Lehner,1995: 43-45).

Estradiol valerat merupakan estrogen steroid yang digunakan secara per oral dan dapat bertahan terhadap perusakan oleh hati. Selain itu, mudah diabsorpsi melalui saluran cerna dan kulit (Winotopradjoko dkk., 2002:190).

Schultz-Haudt dalam Nawawi dkk. (1978-1979:4) menyatakan bahwa kenaikan estrogen dapat menyebabkan pembuluh darah tepi mengalami vasodilatasi disertai pengurangan resistensi kapiler dengan adanya kenaikan permeabilitas pembuluh tersebut, sedangkan penurunan estrogen akan menyebabkan pengurangan aliran darah pada epitel rongga mulut dan gingiva.

Selain itu, estrogen juga dilaporkan dapat menghambat aktivitas sel-sel inflamatori. Josefsson, dkk. dalam Reinhardt, dkk (1999:827) menunjukkan bahwa estrogen menghambat sel-sel T, menekan produksi leukosit pada sumsum tulang dan mempengaruhi distribusi PMN pada darah perifer tikus. Adanya penambahan atau pemberian hormon estrogen dapat mengurangi atau mencegah terjadinya peradangan (Ganiswarna, 1995:443).

Dari latar belakang permasalahan tersebut, penulis ingin mengetahui pengaruh pemberian estrogen per oral terhadap salah satu sel yang berperan penting dalam respons inflamasi yaitu neutrofil PMN pada jaringan gingiva.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan dari uraian latar belakang masalah di atas, dapat di rumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Apakah pemberian estrogen (estradiol valerat) secara per oral dapat berpengaruh terhadap jumlah neutrofil PMN pada jaringan gingiva mencit BALB-C betina ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian estrogen (estradiol valerat) per oral terhadap jumlah neutrofil PMN pada jaringan gingiva mencit BALB-C betina.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui jumlah neutrofil PMN pada jaringan gingiva mencit BALB-C betina yang tidak diberi estrogen (estradiol valerat) per oral (kontrol).
2. Mengetahui jumlah neutrofil PMN pada jaringan gingiva mencit BALB-C betina yang diberi estrogen (estradiol valerat) per oral.
3. Membandingkan jumlah neutrofil PMN jaringan gingiva mencit BALB-C betina yang tidak di beri estrogen (estradiol valerat) per oral dengan yang di beri estrogen (estradiol valerat) per oral.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini di harapkan dapat bermanfaat sebagai berikut.

1. Sebagai pembuktian ilmiah bahwa pemberian estrogen (estradiol valerat) per oral dapat mempengaruhi jumlah neutrofil PMN.
2. Dapat dijadikan dasar penelitian yang lebih lanjut tentang efek dari hormon estrogen terhadap rongga mulut khususnya, serta kesehatan tubuh pada umumnya.
3. Memberikan informasi kepada masyarakat bahwa pemakaian kontrasepsi tidak perlu dikhawatirkan. Meskipun telah diketahui efek sampingnya, pemakaian kontrasepsi oral juga memberikan dampak positif.



BAB II

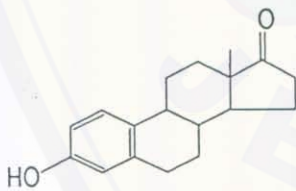
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hormon Estrogen

2.1.1 Definisi

Hormon merupakan substansi kimia yang dihasilkan oleh tubuh yang memiliki efek regulator spesifik pada aktivitas tertentu atau organ-organ tertentu (Dorland, 1998:401). Menurut Siswandono, dkk. (1995:439-456) hormon adalah senyawa yang secara normal dikeluarkan oleh kelenjar endokrin atau jaringan tubuh yang di lepas dalam darah menuju jaringan sasaran, berinteraksi secara selektif dengan reseptor khas dan menimbulkan efek biologis.

Estrogen merupakan hormon yang dihasilkan oleh ovarium dan dalam jumlah kecil juga di sekresi oleh korteks kelenjar adrenal (Guyton, 1991:744). Estrogen termasuk seks hormon yang aktivitasnya juga dimiliki oleh senyawa steroid (misalnya estradiol, mestranol, kuinestrol) dan oleh senyawa non steroid tertentu (misalnya dietilstilbestrol sintetik dan estrogen nabati alami yang di kenal sebagai fitoestrogen). Estrogen steroid alami yang paling kuat di dalam tubuh manusia adalah 17β -estadiol, di ikuti oleh estron dan estriol (Dawn B, Marks *et al.*, 1996:717).



Estrogen (C₁₇)

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

2.1.2 Mekanisme Kerja Estrogen

Reseptor estrogen berupa protein telah ditemukan di jaringan target yaitu di saluran produksi wanita, kelenjar payudara, hipofisis dan hipotalamus. Estrogen terikat dengan afinitas tinggi pada reseptor protein di sitoplasma. Setelah mengalami modifikasi, kompleks reseptor estrogen ini kemudian ditranslokasikan ke inti sel dan berikatan dengan kromatin. Ikatan ini memacu sintesis mRNA dan beberapa protein spesifik lainnya. Beberapa jam kemudian, terjadi sintesis RNA dan protein lebih banyak dan pada tahap lebih lanjut terjadi stimulasi sintesis DNA.

Sintesis protein oleh estrogen ini dihambat oleh penghambat sintesis RNA (daktinomisin) atau penghambat sintesis protein (sikloheksimid). Penggabungan estrogen dengan reseptornya dihambat oleh obat golongan anti estrogen, misalnya kломifen atau tamoksifen (Ganiswarna, 1995:442).

2.1.3 Peranan Estrogen dalam Proses Inflamasi

Estrogen berperan utama dalam menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel jaringan organ seks dan jaringan lain yang berhubungan dengan reproduksi (Guyton, 1991:744). Selain itu, pengaruh hormon steroid ini tampak pada saat pubertas, menstruasi dan menopause. Jaringan yang sering terkena adalah mukosa rongga mulut.

Manifestasi klinis dari efek estrogen yang tampak jelas pada jaringan oral terutama pada wanita. Produksi estrogen pada masa pubertas sering disertai dengan respons gingiva yang berlebihan terhadap iritasi lokal (plak bakteri) ditandai dengan inflamasi yang parah, edema dan pembesaran gingiva. Saat menstruasi, prevalensi gingivitis meningkat disertai tendensi perdarahan. Gejala serupa juga dijumpai pada wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal (Pil KB). Sedangkan, pada wanita yang mengalami menopause terjadi penurunan estrogen, sehingga berperan dalam peningkatan keparahan periodontitis, osteoporosis, kerusakan jaringan pendukung gigi dan resorpsi tulang alveolar (Carranza, 1990:455).

Sedangkan menurut Schultz-Haudt dalam Nawawi dkk. (1978-1979:4) kenaikan estrogen dapat menyebabkan pembuluh darah tepi mengalami vasodilatasi disertai pengurangan resistensi kapiler dengan adanya kenaikan

permeabilitas pembuluh tersebut, sedangkan penurunan estrogen akan menyebabkan pengurangan aliran darah pada epitel rongga mulut dan gingiva

Data akhir-akhir ini menunjukkan bahwa estrogen juga mempunyai efek anti inflamasi. Hal ini dilandasi temuan-temuan bahwa estrogen dapat menurunkan produksi sitokin proinflamatori seperti Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), "Tumor Necrosis Faktor α " (TNF α) dan prostaglandin (Morishita *et al.*, 1999:757-759). Selain itu, estrogen juga dilaporkan dapat menghambat aktivitas sel-sel inflamatori. Josefsson dkk. dalam Reinhardt, dkk. (1999:827) menunjukkan bahwa estrogen menghambat sel-sel T, menekan produksi leukosit pada sumsum tulang dan mempengaruhi distribusi PMN pada darah perifer tikus. Jadi estrogen menghambat inflamasi melalui mekanisme penghambatan sitokin proinflamatori dan modulasi aktivitas sel-sel inflamatori.

2.1.4 Progynova

Menurut Winotopradjoko dkk. (2002:190) *progynova* berisi estradiol valerat yang merupakan derivat dari estrogen steroid yang digunakan secara per oral. Hampir semua sediaan estrogen mudah di absorpsi 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.

Kecepatan ekskresi melalui urin setelah estrogen per oral dan intra vena diberikan hampir sama, hal ini menunjukkan bahwa absorpsi secara per oral cepat dan lengkap. Ekskresi estrogen ini melalui urin ditemukan dalam bentuk konjugasi dengan asam sulfat atau glukoronat. Masa kerja lebih panjang dan dapat diberikan satu kali sehari karena metabolisme estrogen sintetik ini di hepar dan di jaringan lain jauh lebih lambat daripada estrogen alami (Ganiswarna, 1995:443). Dosis penggunaannya dianjurkan 1mg/hari, sehabis makan dan tablet harus di telan secara utuh dengan cairan (Winotopradjoko dkk., 2002:190).

2.2 Keradangan (Inflamasi)

2.2.1 Definisi

Radang merupakan salah satu mekanisme pertahanan alami yang penting dan merupakan respons tubuh terhadap luka jaringan (Lawler *et al.*, 1992:9). Menurut Yuwono dkk. (2001:1) radang merupakan respons tubuh yang umum dan menguntungkan terhadap suatu iritan atau mikroorganisme. Sedangkan menurut Adam (1992:23) radang merupakan reaksi tubuh yang bersifat lokal dan berbeda dengan infeksi yang bersifat difus atau tersebar.

2.2.2 Gejala radang

Tanda-tanda utama adanya keradangan meliputi hal-hal sebagai berikut:

1. Kalor, disebabkan oleh terjadinya proses kimia yang ditimbulkan penyerangan pada jaringan dan reaksi tubuh terhadap kuman tersebut, akibat banyaknya darah mengalir, proses penyerangan kuman dan penangkisan sel-sel darah putih.
2. Dolor, nyeri atau sakit. Akibat penekanan pada saraf dan kerusakan jaringan termasuk jaringan saraf (motorik dan sensorik).
3. Tumor, pembengkakan akibat banyaknya darah yang mengalir ke tempat radang, cairan jaringan yang menumpuk, kuman-kuman dan jaringan yang rusak menyebabkan pembengkakan.
4. Rubor, warna merah. Merupakan akibat banyaknya darah dan proses kimia.
5. Fungsiolesa, berkurangnya fungsi dari jaringan yang terkena keradangan (Adam, 1992:28).

2.2.3 Macam Radang

Menurut Lawler, dkk. (1992:9) radang dibagi menjadi akut dan kronis, tetapi dalam praktek, hal ini dapat tumpang tindih dan keduanya dapat muncul bersamaan. Radang sub akut tidak mempunyai arti patologis, walaupun kadang-kadang para klinisi menggunakan istilah tersebut apabila tanda-tanda dan gejala klinis terlihat berada di antara radang akut dan kronis. Radang akut di sini terjadi dalam beberapa jam, sedangkan radang kronis berlangsung sampai berminggu-minggu, bulan atau tahun. Radang akut menimbulkan usaha tubuh untuk menghancurkan atau menetralkan agen penyebab, sedangkan radang kronis

menunjukkan usaha tubuh untuk melokalisasi agen penyebab dan memperbaiki kerusakan yang terjadi.

Radang akut tampak apabila rangsang yang menyebabkan radang hanya sebentar, seperti trauma fisik, luka bakar (karena panas tinggi atau bahan kimia) dan infeksi mikrobiologi yang secara cepat dapat dimusnahkan oleh pertahanan tubuh. Respon akut biasanya ditandai perubahan-perubahan vaskular dan eksudasi, sel darah putih yang ikut berperan pada reaksi akut pada dasarnya terdiri dari neutrofil dan makrofag. Neutrofil tampak pertama, sebagian besar disebabkan oleh mobilitasnya yang tinggi dan juga karena neutrofil terdapat dalam jumlah banyak pada sirkulasi darah. Selain itu, monosit juga berperan dalam reaksi radang ini yang mampu melahap bahan yang bersifat asing, termasuk bakteri dan debris sel-sel nekrosis dan enzim lisosom yang terdapat di dalamnya untuk membantu pertahanan tubuh.

Sedangkan radang kronis disebabkan oleh rangsang yang terus menerus, sering kali selama beberapa minggu atau bulan, menyebabkan infiltrasi mononuklear dan proliferasi fibroblas. Sel-sel darah putih yang tertimbun sebagian besar terdiri dari sel makrofag dan limfosit, kadang-kadang juga ditemukan sel plasma, sehingga eksudat leukosit pada radang kronis disebut monomorfonuklear untuk membedakan dari eksudat polimorfonuklear pada radang akut (Robbins dan Kumar, 1992:32-43).

2.3 Neutrofil PMN

2.3.1 Definisi

Neutrofil merupakan leukosit granular yang memiliki nukleus dengan tiga hingga lima lobus yang dihubungkan dengan benang kromatin dan sitoplasma yang mengandung granula yang sangat halus (Dorland, 1998:775). Bentuk inti bervariasi 2 sampai 5 lobus dihubungkan melalui benang. Granula sitoplasma terpusat merah lembayung. Granula ini sebenarnya adalah badan-badan lisosom dengan enzim peroksidase dan fosfatase serta mengakibatkan hidrolisis mikroba (Bajpai, 1987:53).

Pada daerah inflamasi ini neutrofil berpartisipasi pada fagositosis bakteri dan menyebabkan nekrosis jaringan, menghasilkan bahan-bahan bakterisid, radikal bebas oksigen, protease, mediator-mediator inflamatori yang bermanfaat untuk menarik sel-sel lain ke sisi inflamatori.

Menurut Guyton (1997:550) faktor-faktor yang dapat mengatur produksi sumsum tulang untuk granulosit dan makrofag monosit sebagai respons terhadap peradangan antara lain sebagai berikut ini.

1. Faktor nekrosis tumor.
2. Interleukin 1.
3. Faktor perangsang koloni granulosit-monosit.
4. Faktor perangsang koloni granulosit.
5. Faktor perangsang koloni monosit.

2.4 Hipotesa

Pemberian estrogen (estradiol valerat) secara per oral pada mencit BALB-C Betina selama 5 minggu mempengaruhi jumlah neutrofil PMN.



BAB 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 bagian Biomedik Laboratorium Histologi dan Laboratorium 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

Neutrofil PMN pada sediaan jaringan gingiva.

3.2.3 Variabel terkendali

Variabel terkendalinya adalah sebagai berikut :

- 1) kriteria sampel,
- 2) jenis estrogen,
- 3) dosis estrogen,
- 4) cara pemberian.

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.

3.3.2 Kriteria Sampel

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

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

3.4 Alat dan bahan Penelitian

3.4.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

- 1) sonde lambung,
- 2) *waterbath*,
- 3) kaca obyek,
- 4) kandang plastik,
- 5) mikroskop cahaya,
- 6) rak kaca obyek,
- 7) mikrotom,
- 8) *disposable syringe*,
- 9) *autoclave*,
- 10) *xilen*,
- 11) skalpel,
- 12) pinset,
- 13) gunting,
- 14) *handschoen*,
- 15) masker,
- 16) okular mikrometer,
- 17) *cover glass*.

3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan dalam penelitian ini adalah :

- 1) estradiol valerat,
- 2) cat HE,
- 3) minyak imersi,
- 4) jaringan gingiva mencit,
- 5) *formaldehyde*,
- 6) parafin,
- 7) aquades,
- 8) formalin 10%,
- 9) *xylol*,
- 10) alkohol absolut,
- 11) *entellan*,
- 12) *eter chloride*,
- 13) air,
- 14) kapas.

3.5 Konversi dosis pemberian pil KB dari manusia ke mencit

Menurut Ghosh (1971: 85) konversi dosis manusia (± 70 kg) ke mencit (20 gr) = 0,0026. Sedangkan dosis estradiol valerat ke manusia per hari adalah 2 mg/hari (Lukmanto, 1986:1309). Sehingga dosis estradiol valerat ke mencit adalah = 0,0026 x 2 mg

$$= 0,0052 \text{ mg}/20 \text{ gr BB}$$

$$\approx 0,005 \text{ mg}/20 \text{ gr BB}$$

3.6 Definisi Operasional

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

2. Neutrofil PMN: merupakan suatu leukosit granuler yang memiliki nukleus dengan 3-5 lobus yang dihubungkan dengan benang kromatin dan sitoplasma yang mengandung granula yang sangat halus dan dapat dihitung dengan menggunakan mikroskop binokuler.

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Tahap Persiapan

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

3.7.2 Tahap Pengelompokan Subyek

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

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

3.7.3 Tahap Pemberian estradiol valerat

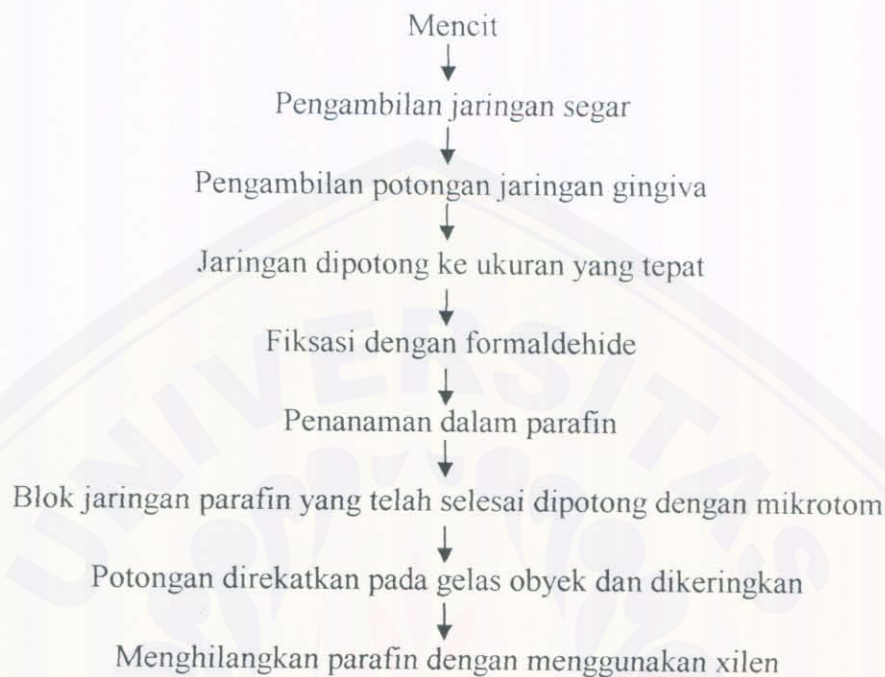
Estradiol valerat diberikan sesuai dengan dosis konversi manusia ke mencit yaitu 0,005 mg/ 20 gr BB. Dilakukan per oral dengan sondase. Pemberian setiap hari satu kali dalam kurun waktu yang tetap (setiap pukul 12.00 – 14.00 WIB) selama 5 minggu. Perlakuan ini dilakukan pada kelompok II.

3.7.4 Tahap Preparasi Jaringan

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

3.7.5 Tahap Pembuatan Sediaan

Tahap pembuatan sediaan dapat dilihat pada bagan berikut.



Gambar 3. Skema Tahap Pembuatan Sediaan Jaringan Gingiva
Sumber : B. Ruppel dalam Sobotta-Hammersen, 1993:2

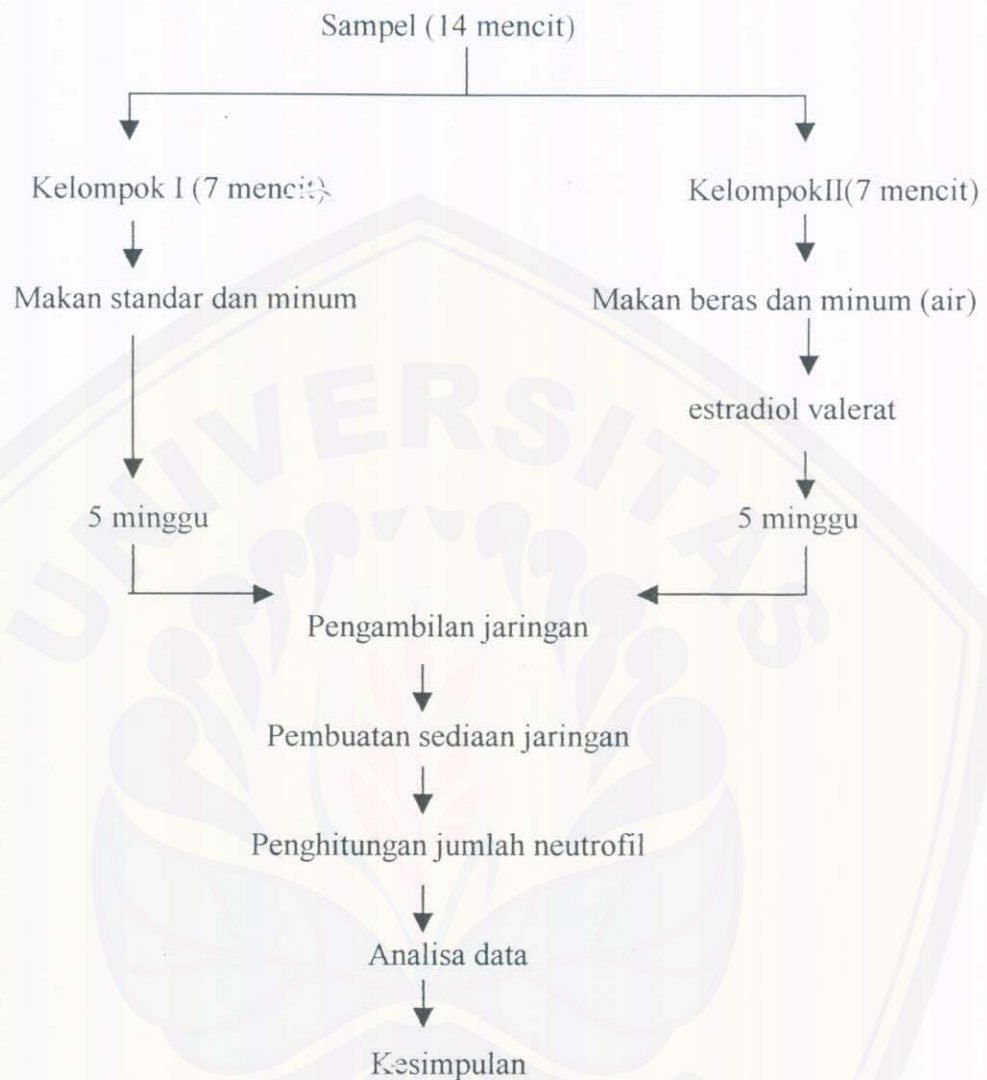
3.7.6 Tahap Pengecatan Hematoxilin-Eosin (HE)

Preparat diwarnai untuk meningkatkan kontras alami dan untuk memperjelas berbagai unsur sel dan jaringan serta bahan ekstrinsik. Kelebihan zat warna dihilangkan dan dibilas dengan air kemudian irisan jaringan dicelupkan ke dalam alkohol dengan konsentrasi yang semakin meningkat. Setelah melalui alkohol absolut irisan jaringan dipindahkan ke dalam larutan zat penjernih, jaringan itu diberi setetes medium saji yang mempunyai indeks refraksi hampir sama dengan indeks refraksi kaca. Kemudian sajian itu ditutup dengan kaca tutup dan dibiarkan mengering (Ross, dkk., 1985:1-2).

3.7.7 Tahap Penghitungan Jumlah Neutrofil PMN

Sediaan jaringan dihitung dengan menggunakan lensa obyektif yang sesuai pada mikroskop binokuler. Penghitungan dimikroskop dengan gratikule dengan perbesaran 400X. Kemudian dibaca luas neutrofil PMN dengan menghitung kotak gratikule pada empat irisan sampel (Rukmo, 1995: 2).

3.8 Alur Penelitian



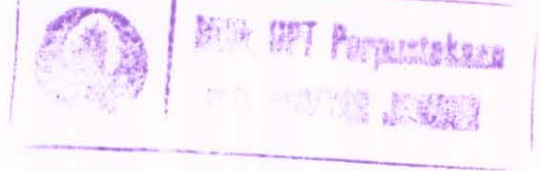
3.9 Analisa Data

Data penelitian yang diperoleh merupakan hasil pengamatan secara histologis dari kedua kelompok mencit. Data hasil pengamatan histologis dibuat dengan memakai kriteria penilaian sebagai berikut:

- (-) artinya tidak tampak adanya neutrofil PMN,
- (+) artinya terdapat neutrofil PMN sedikit,
- (++) artinya terdapat neutrofil PMN yang menyebar,
- (+++) artinya terdapat neutrofil PMN dengan jumlah banyak,
- (++++) artinya terdapat neutrofil PMN dengan jumlah sangat banyak.

Kemudian data yang telah diperoleh dianalisa dengan metode statistik untuk menguji taraf signifikansi (harga P). Oleh karena data yang diperoleh masih menggambarkan suatu sistem jenjang urutan yaitu bahwa neutrofil PMN jumlah sedikit, menyebar, banyak dan sangat banyak maka data tersebut jenis ordinal non parametrik. Sehingga lebih lanjut digunakan metode uji *Mann Whitney U-Test* dengan kemaknaan $P = 5\%$ (Soepeno, 1997: 190). Dengan metode ini tanda (-) dan (+) diubah menjadi bentuk angka atau di skor dengan ketentuan sebagai berikut:

- (-) diubah menjadi 1,
- (+) diubah menjadi 2,
- (++) diubah menjadi 3,
- (+++) diubah menjadi 4,
- (++++) diubah menjadi 5.



BAB IV HASIL DAN ANALISA DATA

4.1 Hasil Penelitian

Berdasarkan penelitian tentang pengaruh pemberian estrogen (estradiol valerat) per oral terhadap jumlah neutrofil PMN pada jaringan gingiva mencit BALB-C betina telah dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dengan jumlah sampel 14 mencit BALB-C betina. Angka yang didapatkan dalam penelitian ini berdasarkan rerata jumlah neutrofil PMN dalam setiap jaringan gingiva mencit yang diamati di bawah mikroskop. Data hasil penelitian dapat dilihat pada lampiran 2.

Data kemudian diuji dengan statistik non parametrik *Mann Whitney U-Test*. Dengan metode tersebut tanda (-) dan (+) tabel 1 diubah menjadi bentuk angka seperti pada tabel 1 berikut:

Tabel 1. Jumlah Neutrofil PMN Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol Selama 5 Minggu

No	Kontrol					Perlakuan				
	a	b	c	d	Jumlah	a	b	c	d	Jumlah
1	3	3	3	3	12	4	4	4	4	16
2	3	3	3	3	12	4	4	4	4	16
3	3	3	3	3	12	4	4	4	4	16
4	3	3	3	3	12	5	4	4	4	17
5	3	3	3	3	12	4	4	4	4	16
6	3	3	3	3	12	4	4	4	4	16
7	3	3	3	3	12	4	5	4	4	17
Rata-rata jumlah					12	Rata-rata jumlah				16,2

Dari data tabel diatas didapatkan hasil skor atau kriteria pada kelompok kontrol (a,b,c dan d) rata-rata jumlah=12 termasuk dalam kriteria ketiga yang artinya bahwa jumlah neutrofil PMN pada preparat jaringan gingiva terlihat menyebar. Sedangkan pada kelompok perlakuan (a,b,c dan d) rata-rata

jumlah=16,2 termasuk dalam kriteria keempat yang berarti jumlah neutrofil PMN pada preparat jaringan gingiva terlihat banyak. Jadi terdapat peningkatan skor antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

4.2 Analisa Data Hasil Penelitian

Analisa data penelitian didahului dengan uji normalitas data untuk mengetahui apakah data tersebut terdistribusi normal dan uji homogenitas varian untuk menguji berlaku tidaknya salah satu asumsi yaitu ragam dari populasi-populasi tersebut sama.

Uji normalitas data yang digunakan adalah uji *Kolmogorof-Smirnov* didapatkan nilai probabilitas pada tiap-tiap kelompok perlakuan adalah 0,00 yang berarti tidak normal karena $p < 0,05$.

Selanjutnya dilakukan uji *Mann Whitney U-Test* dengan derajat kemaknaan 95% ($p < 0,05$) untuk mengetahui kemaknaan perbedaan kedua kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil dari uji tersebut didapatkan $p = 0,001$ jadi $p < 0,05$ maka H_0 ditolak berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan. Jadi dari hasil analisa statistik didapatkan adanya perbedaan jumlah neutrofil PMN pada kelompok kontrol dan perlakuan. Foto kelompok kontrol dan perlakuan terdapat pada lampiran 3.

BAB V PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh pemberian estrogen (estradiol valerat) per oral terhadap jumlah neutrofil PMN pada sediaan jaringan gingiva mencit BALB-C betina, yang telah dilakukan di laboratorium Farmakologi dan Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember terdapat perbedaan yang signifikan, dimana jumlah neutrofil PMN kelompok I termasuk skor 3 dan kelompok II termasuk skor 4 dengan derajat kemaknaan 95% ($p < 0,05$). Sehingga dibuktikan bahwa estrogen (estradiol valerat) yang diberikan pada mencit BALB-C betina secara per oral dapat meningkatkan jumlah neutrofil PMN.

Hal ini dikarenakan estrogen yang ada dalam tubuh mencit tersebut menjadi berlebihan, sehingga mempengaruhi proses peradangan yang disertai pemunculan neutrofil PMN dalam jumlah yang meningkat. Menurut Schultz dan Hauldt dalam Nawawi dkk. (1978-1979:3-4) menyatakan bahwa adanya induksi estrogen menyebabkan epitel gingiva mengalami mitosis secara berlebihan. Kenaikan sementara estrogen yang bersifat aktif di dalam darah akan menyebabkan kenaikan resistensi epitel rongga mulut dan gusi terhadap infeksi. Sedangkan kenaikan estrogen yang lama dapat menyebabkan pembuluh darah tepi mengalami vasodilatasi disertai pengurangan resistensi kapiler dengan adanya kenaikan permeabilitas pembuluh darah tersebut.

Selain itu adanya kenaikan derajat inflamasi jaringan gusi pada penggunaan kontrasepsi diduga adanya respons berlebihan dari jaringan tersebut yang mana disebabkan oleh pengaruh rangsangan dari luar yang memudahkan terjadinya bakteri plak oleh karena situasi yang memungkinkan tersebut maka plak dapat menyebabkan kenaikan derajat inflamasi dan pembesaran gusi (Fasseler dalam Nawawi dkk., 1978-1979:7).

Pada dasarnya hormon bekerja melalui pengikatan dengan reseptor spesifik. Pengikatan dari hormon ke reseptor ini memicu perubahan penyesuaian pada reseptor sedemikian rupa sehingga menyampaikan informasi kepada unsur

spesifik lain dari sel. Reseptor ini terletak pada permukaan hormon reseptor lazimnya memberi sinyal pembentukan 'messenger kedua' yang menghentikan kaskade peristiwa yang mengarah pada respons hormon. Interaksi hormon reseptor ini biasanya menimbulkan ekspresi gen. Umumnya hormon berikatan secara reversibel dan non kovalen dengan reseptornya. Ikatan ini disebabkan 3 jenis kekuatan yaitu.

1. Pengaruh hidrofobik pada hormon dengan reseptor berinteraksi satu sama lain dengan pilihan air.
2. Gugusan bermuatan komplementer pada hormon dan reseptor mempermudah informasi. Pengaruh ini penting mencocokkan hormon ke dalam reseptor.
3. Daya Van der Waals, yang sangat tergantung pada jarak dapat menyumbang efek daya tarik terhadap ikatan (Greenspan dan Baxter, 1995:43-44).

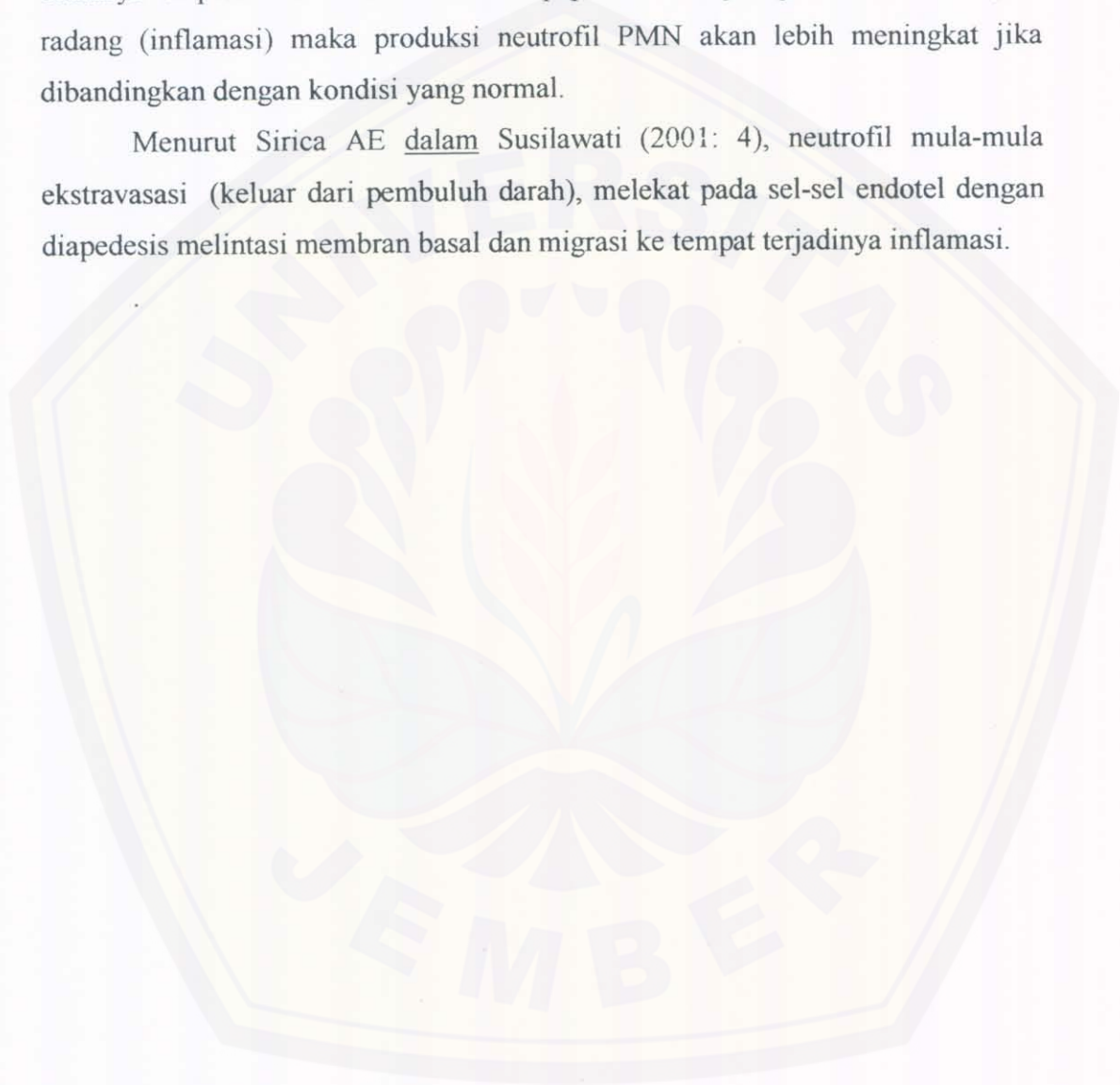
Menurut Guyton (1997:1292) estrogen menyebabkan kulit menjadi lebih vaskular dari pada normal, efek ini sering menyebabkan lebih banyaknya perdarahan pada permukaan kulit wanita yang terluka di banding pada perdarahan yang terjadi pada pria.

Mekanisme seluler estrogen, awalnya bersirkulasi di dalam darah selama beberapa menit sebelum estrogen di bawa ke sel target. Pada saat masuk ke sel-sel ini, estrogen berkombinasi dengan protein 'reseptor' dalam waktu 10-15 menit di dalam sitoplasma. Kemudian dalam bentuk kombinasi dengan protein ini, estrogen mengaktifkan gugus khusus dari DNA kromosom. Pengaktifan ini menyebabkan terjadinya proses transkripsi, dimana RNA mulai di produksi dalam waktu beberapa menit. Setelah beberapa jam, DNA yang baru mungkin juga akan di produksi, sehingga menyebabkan terjadinya pembelahan sel. RNA berdifusi ke dalam sitoplasma, yang mengakibatkan meningkatnya protein dan mengubah fungsi seluler (Guyton, 1997:1292).

Hasil penelitian Nugrohowati (1997: 3) mengenai pemberian estrogen ternyata dapat menghambat maturasi sel T dan penurunan jumlah sel T dewasa, sehingga mudah timbul suatu peradangan. Hal ini dikarenakan sel T berperan dalam respons imun seluler.

Pemberian estrogen (estradiol valerat) pada mencit betina yang normal tentunya menyebabkan bertambahnya suplai estrogen dalam darah yang menjadikan keadaan hormonalnya tidak seimbang, sehingga pembuluh darah terjadi vasodilatasi. Keadaan ini mempermudah timbulnya peradangan yang biasanya di picu oleh trauma sekecil apapun. Tentunya apabila mudah terjadi radang (inflamasi) maka produksi neutrofil PMN akan lebih meningkat jika dibandingkan dengan kondisi yang normal.

Menurut Sirica AE dalam Susilawati (2001: 4), neutrofil mula-mula ekstravasasi (keluar dari pembuluh darah), melekat pada sel-sel endotel dengan diapedesis melintasi membran basal dan migrasi ke tempat terjadinya inflamasi.





BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh pemberian estrogen (estradiol valerat) per oral terhadap jumlah neutrofil PMN pada sediaan jaringan gingival mencit BABL-C betina, dapat disimpulkan bahwa pemberian estrogen (estradiol valerat) secara per oral dapat berpengaruh (meningkatkan) jumlah neutrofil PMN.

6.2 Saran

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

1. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut tentang efek dari penggunaan estrogen sebagai pil KB.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh estrogen terhadap jaringan tubuh lainnya.
3. Pentingnya pembuatan dan pengamatan preparat secara seksama agar kesalahan dapat seminimal mungkin dan data yang diperoleh lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, S. 1992. *Seri Keperawatan : Dasar –dasar Patologi*. Jakarta: EGC.
- Bajpay, R.N. 1989. *Histologi Dasar*. Alih bahasa : J. Tambajong. Judul Asli : “Human Histology, 1987.” Jakarta: Binarupa Aksara.
- Budhiarto, A. 2002. *Uji Efektivitas Antara Perasan Mengkudu Dan Obat Kortikosteroid Terhadap Perubahan Jumlah Monosit Pada Darah Tepi Sekitar Ulser Traumatik Rongga Mulut Mencit*. Jember: FKG UNEJ.
- Carruthers, S.G., B. B. Hoffman, K. L. Melmon, dan D. W. Nierenberg. 2000. *Clinical Pharmacology*. Malaysia: McGraw-Hill.
- Carranza. 1990. *Glickman’s Clinical Periodontology, 7nd*. Philadelphia: WB. Saunders Company.
- Dawn, B. M., D.M. Allan dan M. S. Colleen. 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar : Sebuah Pendekatan Klinis*. Alih Bahasa : Brahm. U. Pendit. Judul Asli : “Basic Medical Biochemistry : A Clinical Approach, 1996”. Jakarta: EGC.
- Dewanti, I. D. A. R. 2001. *Karakterisasi Sel Pada Gingivitis Akibat Respon Estrogen Dengan Metode Imunofloresen*. Jember: FKG UNEJ.
- Dorland. 1998. *Kamus Saku Kedokteran*. Edisi 25. Jakarta: EGC.
- Ganiswarna, G. 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4. Jakarta: Bagian Farmakologi FKUI.
- Greenspan, F. S dan J. D. Baxter. 2000. *Endokrinologi Dasar dan Klinik*. Edisi 4. Alih Bahasa: C. Wijaya, R. F. Maulany, dan S. Samsudin. Judul Asli: “Basic and Clinical Endocrinology, 1994”. Jakarta: EGC.
- Guyton. 1991. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit*. Alih Bahasa : Petrus Andrianto. Judul Asli : “ Human Physiology and Mechanisms Of Disease, 1987”. Jakarta: EGC
- 1997. *Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Alih Bahasa : Irawati Setiawan. Judul Asli : “Textbook of Medical Physiology, 1996”. Jakarta: EGC.
- Junqueira, L. C., J. Carneiro, dan R. O. Kelly. 1998. *Histologi Dasar*. Edisi 8. Alih Bahasa: Tambayong. Judul Asli: “Basic Histology. 1995”. Jakarta:EGC.

- Lawler, L., A. Ahmed dan J. W. Hume. 1992. *Buku Pintar Patologi untuk Kedokteran Gigi*. Alih Bahasa : Lilian Yuwono. Judul Asli : "Essential Pathology for Dental Students 1987". Jakarta: EGC.
- Lehner, T. 1995. *Imunologi Pada Penyakit Mulut*. Alih Bahasa : Ratna Farida dan N. G. Suryadhana. Judul Asli : "Immunology Of Oral Disease 1992". Jakarta: EGC.
- Lukmanto, H. 1986. *IPI Informasi Akarst Produk Farmasi Di Indonesia*. Jakarta: EGC.
- Morishita, M., M. Miyagi dan Y. Iwamoto. Effects of Sex Hormones on Production of Interleukin-1 by Human Peripheral Monocytes. *Journal Periodontology*. 1999:70;757-760. Chicago: The American Academy of Periodontology.
- Nawawi, S., M. Anwar, dan H. Boedihardjo. 1978-1979. *Laporan Penelitian: Pengaruh Oral Contraceptif pada Jaringan Gusi*. Yogyakarta: Lembaga Penelitian UGM.
- Nugrohowati. 1997. Pengaruh Menstruasi Terhadap Gejala Klinis Pulpitis. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia*. Vol. 4. Edisi Khusus KPPIKG IX.
- Reinhardt, R. A., J. B. Payne, C. A. Mase, K. D. Patil, S. J. Gallagher dan J. Mattson. Influence of Estrogen and osteopenia/Osteorosis on Clinical Periodontitis In Postmenopausal Woman. *Journal Periodontology*. 1999:70:823-828. Chicago: The American Academy of Periodontology.
- Robbins dan Kumar. 1992. *Buku Ajar Patologi I*. Alih Bahasa : Staf Pengajar Patologi Anatomi FK UNAIR. Judul Asli : "Basic Pathology Part I, 1987". Jakarta: EGC.
- Roeslan, B. O. 2002. *Imunologi Oral : Kelainan di Dalam 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, Mandojo. 1995. Penilaian Kesembuhan Histopatologik Kista Radikuler (*The Assessment of the Histopathological Healing of Radicular Cysts*). Majalah Kedokteran Gigi. Vol. 28. No. 1:5-9.
- Siswandono dan B. Soekardjo. 1995. *Kimia Medisinal*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sobotta dan F. Hammersen. 1993. *Histologi Atlas Berwarna Anatomi Mikroskopik*. Edisi 3. Alih Bahasa : Petrus Andrianto. Judul Asli : "Histologie, Atlas der Mikroskopischen Anatomie, 1985". Jakarta: EGC.

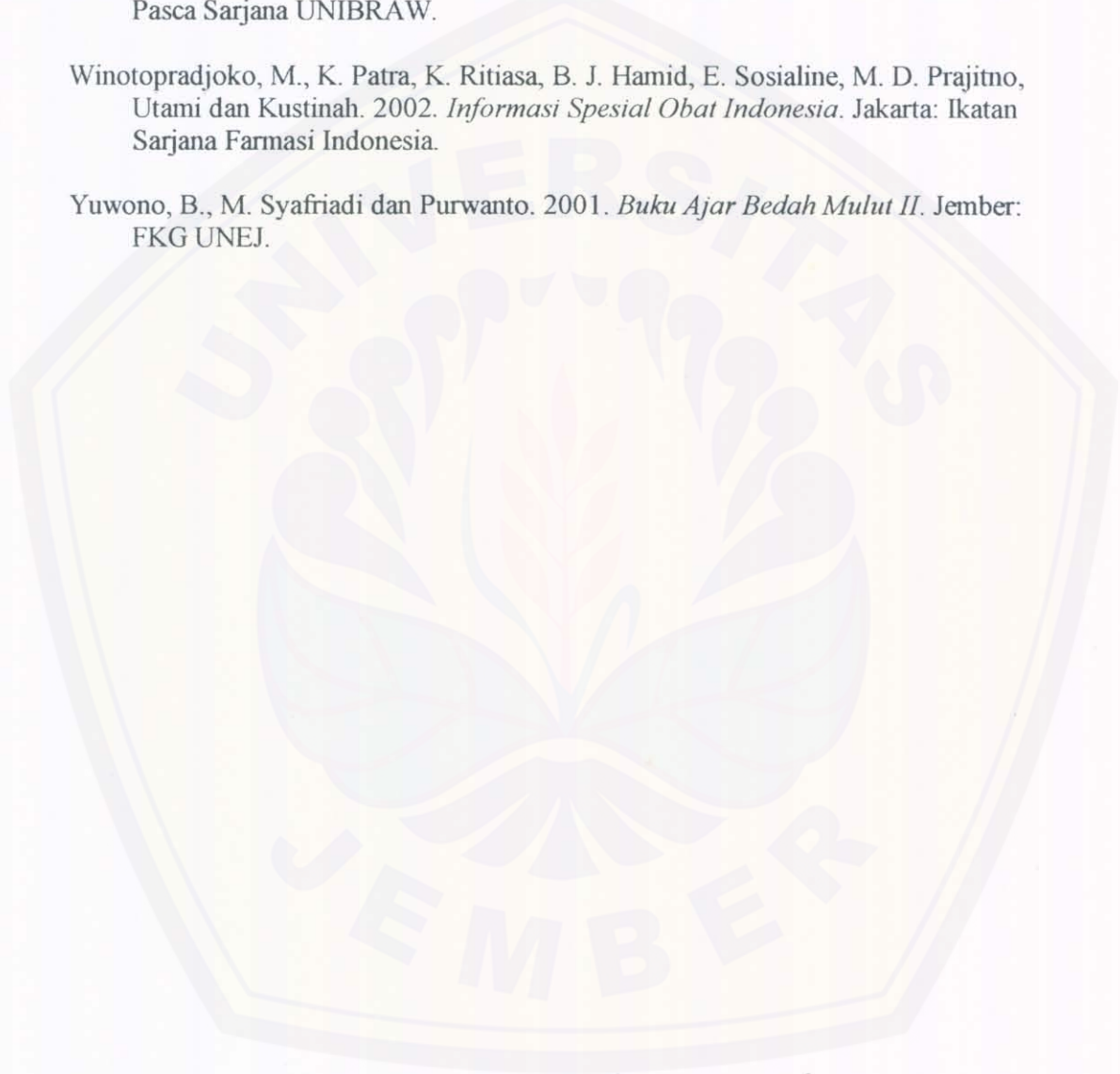
Soepeno, B. 1997. *Statistik Terapan*. Jakarta: Rineka Cipta.

Spector, W. G. 1993. *Pengantar Patologi Umum*. Edisi 3. Alih Bahasa : Soetjipto dkk.
Judul Asli : "An Introduction to General Pathology Third Edition, 1977".
Yogyakarta : UGM.

Susilawati, I. D. A. 2001. *Proposal Penelitian: Efek Estrogen terhadap Aktivitas Calcium Influx Factor pada Neutrofil Wanita Post Menopause*. Malang: Fakultas Pasca Sarjana UNIBRAW.

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

Yuwono, B., M. Syafriadi dan Purwanto. 2001. *Buku Ajar Bedah Mulut II*. Jember: FKG UNEJ.



Lampiran 1. Hasil Analisa Data

Uji Kolmogorof-Smirnov

Kolmogorof-Smirnov	Neutrofil PMN	
statistic	df	sig
0,435	7	0,00

Mann Whitney U-Test

Ranks

Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Neutrofil Kontrol	7	4,00	28,00
Estrogen	7	11,00	77,00
Total	14		

Test Statistics^b

	Neutrofil
Mann Whitney U-Test	0,000
Wilcoxon W	28,000
Z	-3,435
Asymp. Sig. (2 Tailed)	0,001
Exact Sig. (2* (1-Tailed Sig))	0,001 ^a

- a. Not Corrected for Ties
- b. Grouping Variable: Perlakuan

PERLAKUAN

Case Processing Summary

Perlakuan	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Neutrofil Kontrol	7	100,0%	0	0 %	7	100,0 %
Estrogen	7	100,0%	0	0 %	7	100,0 %

(dilanjutkan)

Lampiran 2. lanjutan

Data penghitungan Neutrofil PMN

Kontrol					Perlakuan				
K1	17	14	14	19	P1	28	26	23	25
K2	20	19	16	16	P2	26	19	27	28
K3	15	15	17	18	P3	25	25	28	27
K4	16	19	14	15	P4	31	28	26	26
K5	14	18	15	18	P5	28	30	22	25
K6	20	18	17	18	P6	25	22	21	27
K7	18	16	17	18	P7	30	31	28	27

Keterangan:

- Skoring : (-) = 0 (tidak ada PMN)
- (+) = 1-10 (sedikit)
- (++) = 11-20 (menyebarkan)
- (+++)= 21-30 (banyak)
- (++++)=31 keatas (banyak sekali)

Hasil Pengamatan Histologis Neutrofil PMN Setelah Perlakuan Selama 5 Minggu

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

Lampiran 3. Foto Penelitian



Foto1. Penampang melintang jaringan gingiva mencit kontrol. Tanda (↑)

Lampiran 4. (lanjutan)



Foto 3. Bahan-bahan yang dibutuhkan untuk penelitian.

Keterangan:

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

(d lanj utkan)

Lampiran 5. (lanjutan)



Foto 4. Alat-alat yang digunakan untuk penelitian.

Keterangan:

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

(d lanj utkan)



Lampiran 7. (lanjutan)

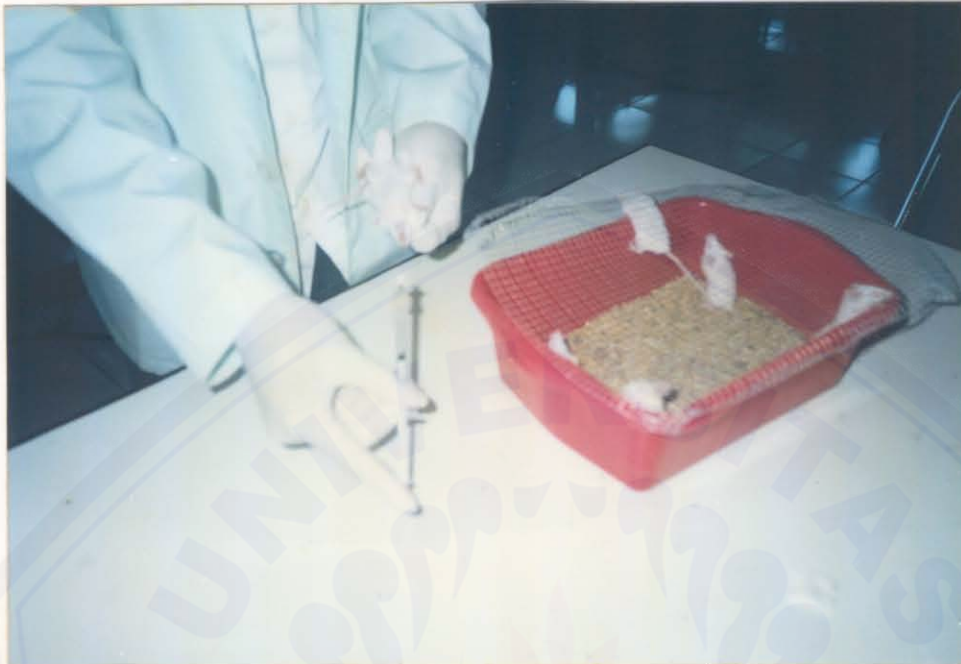


Foto 6. Penulis sedang memberikan estrogen (estradiol valerat) per oral.

