

SKRIPSI :

628

No. 628.
Rp.

ARI ROSENO

**PENGARUH MEDROKSIPROGESTERON ASETAT
TERHADAP TUNIKA MEDIA AORTA
THORACALIS TIKUS BETINA
(Rattus norvegicus)**



**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
1988**

SKRIPSI:

PENGARUH MEDROKSIPROGESTERON ASETAT TERHADAP
TUNIKA MEDIA AORTA THORACALIS TIKUS BETINA
(Rattus norvegicus)



OLEH:

ARI ROSENO

068110543

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

1988

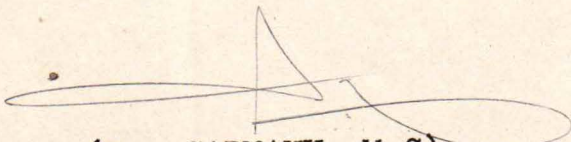
PENGARUH MEDROKSIPROGESTERON ASETAT TERHADAP
TUNIKA MEDIA AORTA THORACALIS TIKUS BETINA
(Rattus norvegicus)

SKRIPSI

DISERAHKAN KEPADA FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS
AIRLANGGA UNTUK MEMENUHI SEBAGAIAN SYARAT GUNA MEMPEROLEH
GELAR DOKTER HEWAN

Oleh :

ARI ROSENO
BOJONEGORO-JATIM



(Dr. SARMANU, M.S.).
pembimbing pertama



(dr. I.A. FERDINANDUS).
pembimbing kedua

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

1988

PENGARUH MEDROKSIPROGESTERON ASETAT TERHADAP
TUNIKA MEDIA AORTA THORACALIS TIKUS BETINA
(Rattus norvegicus)

Oleh:

ARI ROSENO

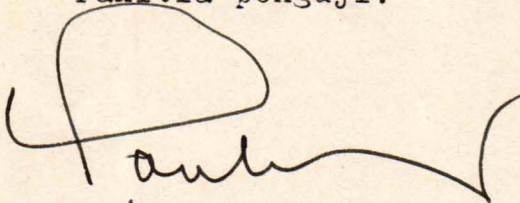
068110543

Karya ilmiah ini telah disetujui dan disidangkan di hadapan komisi Ujian Dokter Hewan pada tanggal 24-12-1988, dengan susunan komisi penguji sebagai berikut:

Ketua : Prof.Dr. Soehartojo Hardjopranjoto, M.Sc.
Sekretaris : Drh. Mustahdi Surjoatmodjo, M.Sc.
Anggota : Dr. Sarmanu, M.S.
 dr. I.A. Ferdinandus.
 Dr. Ismudiono, M.S.
 Drh. Mas'ud Hariadi, M.Phil.
 Drh. Herman Sikri

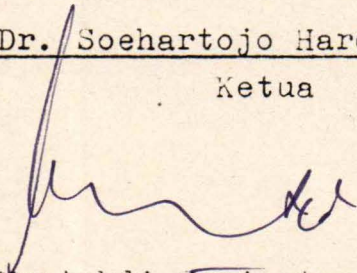
Setelah mempelajari dan mengkaji dengan sungguh-sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini baik masalah dan kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar dokter hewan.

Panitia penguji:



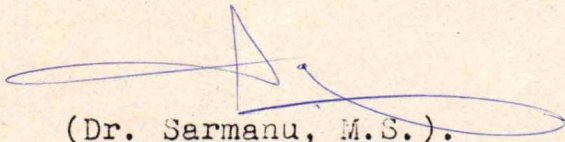
(Prof. Dr. Soehartojo Hardjopranoto, M.Sc.)

Ketua



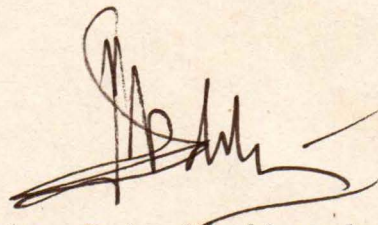
(Dr. Mustahdi Surjoatmodjo, M.Sc.)

Sekretaris



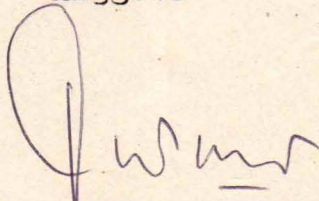
(Dr. Sarmanu, M.S.)

Anggota



(dr. I.A. Ferdinandus.)

Anggota



(Dr. Ismudiono, M.S.)

Anggota



(Dr. Mas'ud Hariadi, M.Phil.)

Anggota



(Dr. Herman Sikri,)

Anggota

KATA PENGANTAR

Berkat rahmat Tuhan Yang Maha Esa, penulis merasa bersyukur telah dapat menyelesaikan tugas menyusun makalah penelitian yang akan digunakan untuk bahan skripsi yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar dokter hewan.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada yang terhormat Dr. Sarmanu, M.S. (Dosen Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga) sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan saran-saran dan nasehat dalam penulisan dan penelitian ini.

Demikian pula kepada yang terhormat dr. I.A. Ferdinandus (Kepala Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga) selaku pembimbing kedua, penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan dan petunjuknya yang dilakukan di-tengah-tengah kesibukan beliau.

Selanjutnya penulis tidak lupa mengucapkan terima kasih juga kepada teman-teman, para karyawan baik dari F.K maupun F.K.H UNAIR dan pihak-pihak lainnya yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan bantuan baik dalam masa persiapan , pelaksanaan maupun penyelesaian akhir penelitian yang dilakukan oleh penulis.

Akhirnya karena tak ada gading yang tidak retak maka penulis menyadari bahwa disana sini tentu masih ada

kekurangan-kekurangannya. Oleh sebab itu segala kritik dan saran yang disampaikan guna penyempurnaannya akan penulis terima dengan senang hati.

Semoga karya ilmiah ini dapat dimanfaatkan sebagai mana adanya baik bagi perkembangan ilmu kedokteran pada umumnya maupun terhadap pengetahuan dibidang kedokteran hewan pada khususnya.

Surabaya, desember 1988.

Penulis

D A F T A R I S I

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Permasalahan	1
1.2. Permasalahan	1
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
1.5. Hipotesis penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Medroksiprogesteron Asetat	4
2.1.1. Struktur kimia	4
2.1.2. Distribusi di dalam tubuh ...	5
2.1.3. Mekanisme kerja	6
2.1.4. Pengaruh akibat pemakaian Medroksiprogesteron Asetat ..	7
2.1.4.1. Pengaruh terhadap sistim peredaran darah	7
2.1.4.2. Pengaruh yang lain	10
2.2. Pembuluh darah arteri	12
2.2.1. Gambaran umum arteri	12
2.2.2. Kapiler	17
2.2.3. arteriol	19
2.2.4. Arteri Muskularis	20
2.2.5. Arteri Elastis	21
2.3. Perubahan Histologis Aorta	23

	Halaman
BAB III. MATERI DAN METODE PENELITIAN	26
3.1. Materi Penelitian	26
3.1.1. Hewan percobaan	26
3.1.2. Bahan penelitian	26
3.1.3. Alat penelitian	27
3.2. Metode Penelitian	28
3.2.1. Persiapan	28
3.2.2. Perlakuan	29
3.2.3. Pembuatan preparat mikroskopis	32
3.2.4. Analisis data	37
BAB IV. HASIL PENELITIAN	38
BAB V. PEMBAHASAN	40
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	45
BAB VII. RINGKASAN	46
DAFTAR PUSTAKA	49

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Komponen utama penyusun dinding pembuluh darah...	14a.
2. Susunan ransum anak ayam petelur "521" produksi P.T. Charoen Pokphand	17.
3. Pengelompokan tikus percobaan yang disusun ber- dasarkan perlakuan dan selang waktu penyuntikan ..	31.
4. Hasil pengukuran ketebalan tunika media aorta thoracalis tikus putih betina spesies <u>Rattus</u> <u>norvegicus</u> , strain Wistar, setelah memperoleh suntikan Medroksiprogesteron Asetat secara intra- muskulus	38.

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur kimiawi Medroksiprogesteron Asetat....	4
2. Sel otot polos yang terdapat pada tunika media pembuluh arteri	17.
3. Perbedaan sel otot polos tipe visceral dan tipe multiunit. Masing-masing sel otot polos multiunit diinervasi oleh ujung saraf yang tunggal	17.
4. Potongan melintang pembuluh darah arteri yang dibuat dengan pewarnaan H.E. dan Weigert, yang memperlihatkan sel-sel otot polos dan sabut elastis pada tunika media; vasa vasorum pada tunika adventitia	21.
5. Dinding vagina dan jenis sel yang terdapat pada lumen vagina tikus selama siklus birahi ...	30.
6. Potongan melintang aorta thoracalis tikus putih betina(<u>Rattus norvegicus</u>) strain Wistar, sebagai hewan kontrol, pada pewarnaan H.E. (400 X)	53.
7. Potongan melintang aorta thoracalis tikus putih betina(<u>Rattus norvegicus</u>) strain Wistar, dengan perlakuan 4 mg Medroksiprogesteron Asetat	53.
8. Potongan melintang aorta thoracalis tikus putih betina (<u>Rattus norvegicus</u>), dengan perlakuan 8 mg Medroksiprogesteron Asetat	54.
9. Potongan melintang aorta thoracalis tikus putih betina (<u>Rattus norvegicus</u>), dengan perlakuan 12 mg Medroksiprogesteron Asetat	54.

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil pengukuran ketebalan tunika media aorta thoracalis pada kelima lingkaran aorta	55
2. Lanjutan lampiran 1	56
3. Ketebalan tunika media aorta thoracalis tikus betina spesies <u>Rattus norvegicus</u> strain Wistar setelah diberi Medroksiprogesteron Asetat	57
4. Sidik ragam ketebalan tunika media aorta thoracalis tikus betina spesies <u>Rattus norvegicus</u> strain Wistar setelah disuntik dengan Medroksiprogesteron Asetat	58
5. Uji BNT ketebalan tunika media aorta thoracalis tikus betina spesies <u>Rattus norvegicus</u> strain Wistar setelah disuntik dengan Medroksiprogesteron Asetat	59
6. Berat badan tikus pada awal percobaan	60
7. Sidik ragam berat badan tikus	61
8. Daftar tabel F	62
9. Daftar tabel t	63

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Permasalahan

Jumlah hewan kesayangan anjing dan kucing yang bertambah banyak di dalam suatu keluarga, tentu akan menimbulkan banyak masalah bila usaha pengendalian terhadap angka kelahirannya tidak dilakukan. Hal yang sama juga akan terjadi jika jumlah kelahiran bayi-bayi manusia tidak diatur.

Salah satu cara yang sudah dipakai untuk membatasi jumlah kelahiran itu adalah dengan menggunakan obat kontrasepsi Medroksiprogesteron Asetat. Sebagai obat kontrasepsi, Medroksiprogesteron Asetat sering menjadi pilihan karena praktis penggunaannya, yaitu dapat diberikan setiap tiga bulan sekali melalui suntikan intra muskulus.

Selain sebagai obat kontrasepsi, Medroksiprogesteron Asetat dalam dosis yang besar dapat dipakai untuk keperluan yang lain seperti: untuk pengobatan tumor kelenjar prostat (Devoogt, 1986) dan untuk pengobatan kanker rahim (Kitsner, 1965; Smith, 1966).

1.2. Permasalahan.

Dari laporan-laporan diatas dapat dilihat betapa banyak tujuan yang dapat dicapai dengan menggunakan bahan kimia Medroksiprogesteron Asetat ini.

Sebaliknya di pihak lain dilaporkan oleh peneliti-peneliti yang lain bahwa pemakaian Medroksiprogesteron

Asetat dengan dosis yang besar atau secara berulang-ulang akan dapat menimbulkan pengaruh samping yang merugikan.

Leiman (1972) mengemukakan bahwa dari 816 orang pasiennya yang ber-KB dengan menggunakan suntikan obat Medroksiprogesteron Asetat, terdapat sebanyak 66% pasiennya yang mengalami kenaikan berat badannya, yaitu rata-rata sebesar 4,4 pound.

Kemudian dilaporkan pula bahwa bisa terjadi gejala-gejala hipertensi sebagai pengaruh samping setelah memakai obat ini (Leiman, 1972; Soebroto, 1976; Smith, 1972). Lebih lanjut dikatakan oleh Leiman (1972) bahwa hipertensi yang terjadi adalah hipertensi arterial yaitu terdapat peningkatan tekanan darah sistoliknya lebih dari 20 mm Hg dan tekanan darah diastoliknya naik lebih dari 10 mm Hg (dibandingkan dengan tekanan sistolik dan diastolik pasien sebelum menggunakan Medroksiprogesteron Asetat).

Wolinsky (1972) melaporkan bahwa percobaan dengan menggunakan tikus jantan yang disuntik Depo Provera dengan dosis 5 mg setiap minggu selama 8 minggu, hasilnya menunjukkan adanya kekakuan aorta thoracalis dan pada pemeriksaan mikroskopis didapatkan adanya penebalan tunika media aorta thoracalis tersebut, yang disebabkan oleh peningkatan jaringan fibromuskulernya.

Devoogt et al (1986) melaporkan adanya gangguan pada elektrokardiogram, retensi cairan atau odema, yang terjadi setelah pasien-pasiennya yang menderita kanker prostat memperoleh pengobatan dengan menggunakan obat ini.

1.3. Tujuan Penelitian.

Berdasarkan laporan-laporan diatas maka penelitian sekarang ini juga akan dilakukan dengan mengukur ketebalan tunika media aorta thoracalis untuk mengetahui apakah memang obat ini menyebabkan penebalan juga pada tunika media tikus percobaan disini dan sekaligus ingin mengetahui perubahan yang terjadi pada tunika media tersebut.

1.4. Manfaat Penelitian.

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat melengkapi informasi yang telah ada tentang pengaruh samping Medroksiprogesteron Asetat pada umumnya dan khususnya pengaruhnya terhadap pembuluh darah. Bila penelitian ini menunjukkan hasil yang positif maka penggunaan obat ini hendaknya dilakukan dengan hati-hati dengan memperhitungkan pengaruh samping yang bakal terjadi dan tentu saja dilakukan tanpa mengurangi fungsinya sebagai kontrasepsi.

1.5. Hipotesis Penelitian.

Pada penelitian ini diajukan suatu hipotesis satu (H_1) yaitu: pemberian Medroksiprogesteron Asetat pada tikus betina spesies Rattus norvegicus strain Wistar akan dapat menyebabkan penebalan tunika media aorta thoracalis.

BAB II

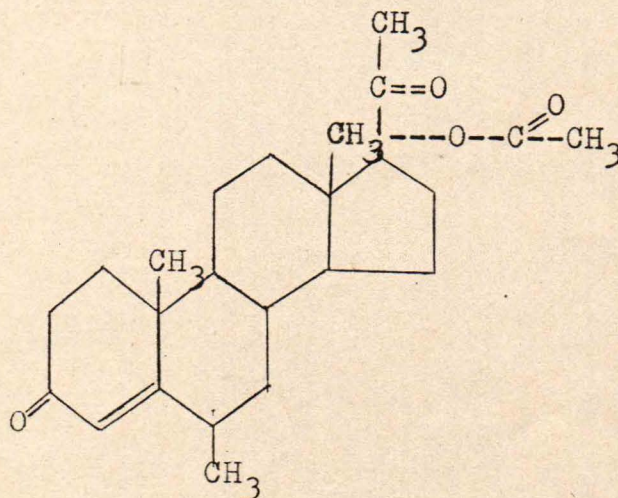
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Medroksiprogesteron Asetat.

Medroksiprogesteron Asetat adalah suatu progesteron sintetis yang sudah banyak dipakai sebagai obat kontrasepsi baik pada manusia maupun pada anjing dan kucing. Dipasaran, obat ini dikenal dengan nama dagang Depo Provera. Nama dagang lainnya adalah Provera, Depo Progevera, Depo Prodasona dan Depo Clinovir (Vecchio, 1976).

2.1.1. Struktur Kimiawi.

Medroksiprogesteron Asetat termasuk kelompok hormon steroid yang mempunyai susunan kimia seperti yang terlihat pada gambar 1. Berat molekulnya 386.50, sedangkan titik lelehnya terjadi pada temperatur 205 - 209 °C. Kelarutannya di dalam air kurang dari 1 mg/ml.



Gambar 1. Susunan kimia Medroksiprogesteron Asetat (Vecchio, 1976).

2.1.2. Distribusi di dalam tubuh.

Depo Provera setelah disuntikkan secara intramuskulus, akan membentuk suatu depot di tempat penyuntikan dan sedikit demi sedikit kemudian diserap ke dalam pembuluh darah. Setelah itu di dalam hati, Depo Provera dimetabolisir menjadi senyawa yang mudah diekskresikan dalam bentuk Pregnandiol. Pregnandiol ini kemudian dibawa ke dalam usus melalui saluran empedu dan selanjutnya dikeluarkan bersama-sama feces, Pregnandiol juga dikeluarkan bersama-sama air kemih (Vecchio, 1976).

Bryan (1973) yang dikutip oleh Sarmanu (1982) menyuntikkan Depo Provera yang diciri dengan unsur radioaktif secara intramuskulus dengan dosis 100 mg/ekor pada anjing mendapatkan bahwa terdapat penundaan terjadinya birahi selama 225 hari. Tujuh bulan setelah penyuntikan, masih terdapat 0,2% di tempat penyuntikan.

Slaunwhite dan Sandberg (1964) yang memberikan Depo Provera intravena pada manusia menyatakan bahwa obat dimetabolisir dan empat jam kemudian metabolitnya ditemukan di dalam air kemih sebanyak 33%.

Thomas (1972) yang dikutip oleh Vecchio (1976) memberikan Depo Provera yang diciri dengan unsur radioaktif secara oral pada anjing, 32 jam kemudian metabolitnya ditemukan didalam air kemih sebanyak 50%.

Zimbelmen (1964) yang dikutip oleh Sarmanu (1982) menyuntikkan Depo Provera pada sapi dengan dosis 500 mg, 126 hari kemudian sisa obat sebanyak 15 - 46% ditemukan

di tempat penyuntikan. Metabolitnya ditemukan didalam feces sebanyak 15,8%.

2.1.3. Mekanisme kerja

Mekanisme kerja Depo Provera untuk kontrasepsi ada tiga macam yaitu mencegah ovulasi, menghambat pergerakan spermatozoa dan mempengaruhi endometrium (Vecchio, 1976).

Pencegahan terhadap ovulasi dapat diterangkan karena tingginya konsentrasi Depo Provera di dalam darah akan menghambat sekresi Gn-RH dari hipotalamus dan menghambat sekresi hormon gonadotropin dari kelenjar hipofisis anterior. Mishel (1967) yang dikutip Sarmanu (1982) menyuntikkan Depo Provera pada manusia dengan dosis 150 mg. Ternyata dosis ini menyebabkan hilangnya "mid cycle peak" dari Luteinizing Hormon (LH), sedang konsentrasi FSH tidak terpengaruh. Labhetswar (1966), yang dikutip oleh Vecchio (1976) menyuntikkan Depo Provera pada tikus dengan dosis 12,5 mg/ekor dua kali sehari selama lima minggu, dengan akibat turunnya konsentrasi LH yang nyata. Peneliti lain menyuntikkan Depo Provera pada manusia, ternyata suntikan ini dapat menurunkan konsentrasi LH sebanyak 65% dan menurunkan konsentrasi FSH dalam darah sebesar 20% (Vecchio, 1976).

Pemberian Depo Provera akan menghambat pergerakan spermatozoa dari vagina ke dalam uterus, karena lendir serviks berubah menjadi kental dan lekat (Vecchio, 1976). Mackay, Khoo dan Adam (1971), Yang dikutip oleh Vecchio (1976) menyuntikkan Depo Provera pada manusia

dengan dosis 300 mg setiap enam bulan, ternyata lendir serviks menjadi kental dan volumenya menurun. Sebelum disuntik, volume lendir serviks asektor rata-rata berjumlah 187 μ l dan setelah penyuntikan hanya 16 μ l.

Pengaruh kerja Depo Provera pada endometrium menyebabkan menurunnya daya sekresi kelenjar uterus, sehingga implantasi tidak terjadi. Untuk mengaktifkan daya sekresi kelenjar endometrium diperlukan sensitivasi terlebih dahulu oleh hormon estrogen, hal ini sesuai dengan hasil penelitian Clark et al (1977) seperti yang dikutip oleh Vecchio (1976). Lebih lanjut dilaporkan bahwa setelah mengalami ovariektomi, seorang pasien kemudian disuntik Depo Provera dan didapatkan bahwa endometriumpunya mengalami atropi. Sebaliknya bila sebelum disuntik Depo Provera pasien memperoleh suntikan hormon estrogen terlebih dahulu, maka endometrium aktif menghasilkan sekresi. Endometrium sekretoris ini ditandai oleh penebalan kelenjarnya.

2.1.4. Pengaruh pemakaian Medroksiprogesteron Asetat.

Pemakaian Depo Provera ternyata dapat menyebabkan perubahan-perubahan yang menyimpang dari keadaan normal tubuh, seperti yang dilaporkan oleh peneliti-peneliti dibawah ini.

2.1.4.1. Pengaruh terhadap sistim peredaran darah.

Wolinsky (1972) menyuntikkan Depo Provera pada tikus jantan yang menderita hipertensi dan kemudian

memperoleh data-data yang menunjukkan bahwa pada pengukuran ketebalan tunika media aorta, ternyata dijumpai adanya penebalan tunika media aorta tersebut.

Singodimedjo (1977) dalam usahanya untuk mencari dosis yang sudah dapat menyebabkan perubahan pada dinding pembuluh darah tikus yang disuntik dengan Depo Provera, mengatakan bahwa dosis 0,6 mg/ekor adalah dosis terkecil yang sudah dapat menyebabkan hipertropi sel-sel otot polos yang terdapat pada tunika media aorta thoracalis tikus.

Leiman (1972) mengatakan bahwa pemberian obat kontrasepsi Depo Provera dapat menyebabkan hipertensi. Sebanyak 24% dari 1050 wanita yang memakai obat diatas memperlihatkan adanya hipertensi yaitu kenaikan tekanan sistolik lebih dari 20 mmHg dan peningkatan tekanan diastoliknya lebih dari 10 mmHg, dibandingkan dengan sebelum memakai Depo Provera. Peningkatan tekanan sistolik juga nyata terlihat pada tikus jantan yang disuntik Depo Provera (Wolinsky, 1972). Disamping laporan tentang adanya peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik setelah memakai obat ini, ada juga yang membuktikan bahwa tidak terdapat perbedaan yang nyata rata-rata tekanan darah sistolik dan diastolik antara sebelum dan sesudah memakai obat ini (Mackay, 1971). Lebih lanjut diterangkan bahwa rata-rata tekanan darah sistolik sebelum pengobatan adalah 129,9 mm Hg dan setelah diberi obat ini menjadi 134 mm Hg (setelah memakai obat selama delapan belas bulan, yaitu setelah disuntik sebanyak tiga kali dengan per dosis 300 mg).

Devoogt et al (1986) yang mengobati kanker prostat pada 73 orang pasiennya dengan menyuntikkan 500 mg obat Medroksiprogesteron Asetat tiga kali seminggu selama 8 minggu dan kemudian 200 mg secara oral setiap hari, menjumpai adanya pengaruh samping yaitu retensi cairan atau odema, perubahan elektrokardiogramnya dan terdapat penyakit tromboembolik yang masing-masing sebesar 6,1% dari seluruh pasien tersebut. Sedangkan bila ditinjau dari derajat parahnya perubahan maka didapatkan bahwa 81,7% tidak mengalami gangguan, 13,4% menderita gangguan yang ringan, 4,9% menderita lebih ringan lagi dan yang meninggal dunia tidak ada. Adanya gangguan pada jantung juga dilaporkan oleh peneliti yang lain yaitu bahwa terjadi penambahan berat total jantung tikus jantan setelah disuntik dengan Medroksiprogesteron Asetat pada dosis 5 mg setiap minggu sekali selama 8 minggu secara subkutis (Wolinsky, 1972).

Sementara itu Schwallie dan Asenzo (1973) menyatakan bahwa tidak terdapat perubahan-perubahan yang nyata pada uji: penghitungan jumlah sel darah putih, jumlah trombosit, jumlah eritrosit dan waktu perdarahannya.

Panjang diameter aorta tidak berbeda nyata antara tikus kontrol dengan tikus perlakuan, sedangkan perbedaan yang nyata terdapat pada berat kering aorta, berat absolut komponen elastis dan kolagen dinding aorta, juga berat absolut protein yang berada di dalam sel-sel otot polos aorta (Wolinsky, 1972).

2.1.4.2. Pengaruh Depo Provera yang lain.

Pengaruh Depo Provera terhadap fertilitas telah dilaporkan oleh peneliti-peneliti, yaitu bahwa Depo Provera yang disuntikkan secara intramuskulus pada manusia dengan dosis 150 mg akan dapat mencegah kehamilan selama tiga bulan, sedangkan pada dosis 300mg dapat menunda terjadinya konsepsi selama enam bulan (Vecchio, 1976). Selanjutnya Bryan (1973) yang dikutip oleh Sarmanu (1982) mengatakan bahwa Depo Provera yang diberikan pada anjing dan kucing dengan dosis 50-100 mg/ekor dapat mencegah terjadinya ovulasi selama tiga bulan. Kegagalan suntikan kontrasepsi Depo Provera adalah sebesar 0,25 pada 100 wanita per tahun (Vecchio, 1976). Penelitian lain pada wanita yang diberi suntikan Depo Provera sebanyak 1-12 kali, menyimpulkan bahwa siklus haid kembali normal dalam waktu 1-28 bulan setelah suntikan terakhir. Sedangkan ovulasi terjadi rata-rata enam bulan setelah suntikan berakhir. Kemudian kehamilan yang terjadi dalam waktu enam dan 24 bulan setelah suntikan terakhir berturut-turut sebesar 79,2% dan 91,2%. Kehamilan kembar dapat terjadi sebanyak 1,2%. Dan bayi yang beratnya lebih rendah dari normal sebanyak 11%. Selain ada yang normal, aseptor Depo Provera dapat pula mengalami keguguran, kelahiran imatur dan prematur (Vecchio, 1976).

Pengaruh Depo Provera terhadap berat badan telah dilaporkan oleh Leman (1972) yang mengatakan bahwa terdapat kenaikan berat badan rata-rata 4,4 pound pada 66%

dari 816 orang pasiennya yang menggunakan Depo Provera. Sementara itu laporan lainnya yang dibuat oleh Soebroto (1976), menunjukkan kenaikan berat badan rata-rata sebesar 1,27 kg untuk tahun pertama, untuk tahun kedua sebesar 2,31 kg dan 2,45 kg untuk tahun ketiga. Penelitian ini menggunakan 300 aseptor yang melakukan keluarga berencana dengan suntikan Depo Provera. Dosis yang diberikan sebesar 150 mg setiap tiga bulan dan lama pemberiannya ialah sepuluh kali. Kemudian Vecchio (1976) juga mencatat adanya kenaikan berat badan rata-rata sebesar 5 pound untuk tahun pertama, 8,3 pound untuk tahun kedua dan 11,7 pound untuk tahun ketiga. Selanjutnya beberapa peneliti yang lain seperti Clark et al (1977), Dunn (1980), Kaltenbach (1980), Turner dan Bagnara (1976) yang dikutip oleh Sarmanu (1982) mengatakan bahwa berat badan para pemakai Depo Provera meningkat karena Depo Provera merupakan hormon steroid yang mempunyai pengaruh anabolik terhadap metabolisme di dalam tubuh dan pemberiannya akan memudahkan pengubahan karbohidrat menjadi lemak sehingga terjadi peningkatan deposisi lemak tubuh, selain itu aktifitas fisik para pemakai Depo Provera cenderung menurun. Akhirnya Simon, Schiffer, Glick dan Schwab (1967) menambahkan bahwa kenaikan berat badan terjadi karena pemberian Depo Provera akan menyebabkan peningkatan sekresi Growth Hormon (GH) kelenjar hipofisa anterior.

Pengaruh Depo Provera terhadap maskulinisme dan feminisme telah dilaporkan oleh Vecchio (1976).

2.2. Pembuluh Darah Arteri.

2.2.1. Gambaran umum pembuluh arteri.

Pembuluh darah adalah salah satu bagian dari sistem peredaran darah. Sedangkan susunan alat peredaran darah selengkapnya adalah dimulai dari jantung, kemudian pembuluh darah arteri, pembuluh kapiler, pembuluh darah balik atau vena dan kemudian pembuluh vena ini akan menghubungkan diri dengan jantung (Milnor, 1980).

Pembuluh darah arteri yang bertugas mengedarkan darah yang bersih atau banyak mengandung O_2 , dapat dibagi menjadi tiga macam sesuai besarnya yaitu: pembuluh arteri yang besar, arteri sedang dan arteriol atau arteri yang kecil (Hall, 1948).

Selain dibagi menurut besarnya, arteri juga dibagi menurut sifatnya yaitu: arteri yang besar (contohnya: aorta) disebut sebagai arteri yang bersifat elastis, arteri yang berukuran sedang disebut pula sebagai arteri muskularis karena tunika medianya banyak mengandung sabut-sabut otot polos. (Bloom, 1971).

Dengan adanya ketiga macam atau jenis arteri maka masing-masing jenis mempunyai peranan dan fungsi yang berbeda sesuai dengan sifat yang dimilikinya yaitu: arteri besar berfungsi sebagai penghantar, arteri sedang berfungsi sebagai distributor darah dan arteriol lebih berperan di dalam mengatur tekanan darah atau mengatur tahanan (resistensi) aliran darah (Junquiera, 1980).

Meskipun arteri mempunyai jenis yang beragam tetapi perubahan dari satu jenis ke jenis yang lainnya bukan merupakan batas yang tajam melainkan berubah secara bertahap (Hall, 1949).

Arteri seperti pembuluh darah yang lainnya dikatakan berbentuk seperti pipa, tetapi sesungguhnya tidak mirip seperti pipa karena arteri dan pembuluh darah lainnya tersusun oleh jaringan yang hidup dan merupakan sistim yang dinamis (Alan, 1972).

Menurut Copenhaver, (1978) menurunnya diameter pembuluh darah, ketebalan dinding dan kompleksnya lapisan penyusun dinding arteri, sesuai dengan jaraknya yang makin jauh dari jantung, Tetapi sebaliknya jumlah total daerah potongan melintang pada semua pembuluh darah meningkat sesuai dengan jaraknya yang makin jauh dari jantung, dengan kata lain total daerah lumen pembuluh kapiler lebih besar dari pada aorta (pembuluh yang dekat dengan jantung).

Darah yang mengalir pada pembuluh arteri dan pembuluh yang lainnya, berada pada tekanan hidrostatis (Alan, 1972).

Kontrol saraf pembuluh arteri seperti pembuluh yang lainnya dilakukan melalui sistim saraf otonom, yang meliputi saraf simpatis dan parasimpatis. Cabang-cabang saraf otonom menginervasi hampir semua pembuluh darah, tetapi densitas dan fungsi innervasi ini bervariasi sesuai dengan organ dan tipe pembuluh darah yang berbeda. Norepinephrin disimpan pada ujung saraf dan dibebaskan jika ada impuls saraf. Ujung saraf vasomotor adrenergis pada sisi luar media dinding (Milnor 1972).

Secara umum dinding pembuluh darah terdiri dari 4 macam penyusun yang utama yaitu: lapisan sel endotel, sabut otot polos, sabut kolagen dan sabut elastis (Alan, 1972). Sedangkan letak penyusun utama dinding pembuluh darah dapat dilihat pada tabel 1.

Lapisan tunggal sel endotel yang memanjang, yang terletak pada tunika intima mempunyai peran sebagai pelindung dinding yang halus dan mempunyai daya permeabilitas yang selektif terhadap air, elektrolit, gula dan bahan-bahan lain yang berada pada aliran darah, yang akan masuk ke jaringan-jaringan tubuh. Fungsi endotel ini sangat jelas terlihat pada endotel kapiler. Tentunya pertukaran O_2 dan CO_2 terjadi pada semua dinding pembuluh walaupun dengan derajat permeabilitas yang berbeda. Perbedaan daya permeabilitas ini tidak tergantung pada sel endotelnya tetapi terletak pada membran basement yang berada di belakang sel endotel tersebut dan tergantung pula pada luas permukaan pembuluh (Alan, 1972).

Sabut elastis banyak terdapat pada pembuluh darah yang besar. Sabut-sabut elastis yang berada pada tunika media aorta akan bersambungan membentuk suatu membran yang tersusun melingkar. Membran elastis ini terpisah satu dengan lainnya oleh otot polos, fibroblas, jaringan ikat retikulum dan sabut kolagen (Bergman, 1974). Membran elastis yang paling luar disebut membrana elastika eksterna yang berbatasan dengan tunika adventitia, sedang membrana elastika interna berbatasan dengan tunika intima. (Janqueira, 1980).

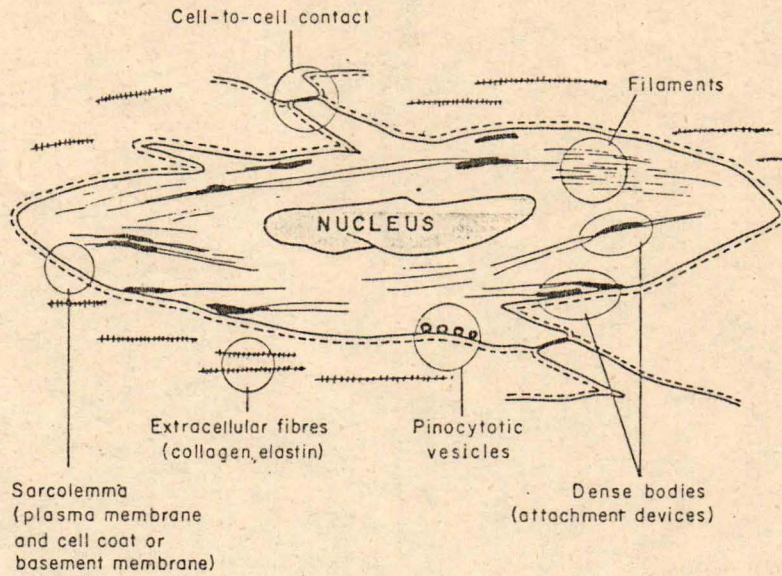
Tabel 1. Komponen utama penyusun dinding pembuluh darah

TIPE PEMBULUH DARAH	TUNIKA INTIMA	IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA TUNIKA MEDIA	TUNIKA ADVENTITIA
ARTERI ELASTIS	Membentuk seperlima tebal dinding; tersusun atas jaringan ikat longgar yang mengandung sedikit elastin; permukaan bagian dalam dibatasi oleh selapis endotel pipih sederhana yang terletak pada memran basal; lamina elastika interna membentuk batas terluar.	Membentuk bagian terbesar dinding; tersusun atas lamina elastis yang konsentris dengan substansi dasar amorfnya berisi sabut elastis, sabut kolagen dan sabut otot polos diantara lamina; sel otot polosnya menghasilkan sabut elastis, sabut kolagen dan substansi dasar.	Lapisan tipis yang tersusun atas sabut elastis dan kolagen; adventitia bergabung dengan jaringan ikat sekitarnya berisi pembuluh darah kecil, vasa vasorum, yang memasuki bagian luar media.
ARTERI MUSKULARIS	Suatu lapisan tipis yang dibatasi endotel dan lamina elastika interna; endotel tampak berombak karena kontraksi dinding setelah kematian; lapisan subendotel tersusun oleh sel otot polos yang tak berdiferensiasi pada jaringan ikat yang longgar.	lapisan tebal yang tersusun atas sabut otot polos yang bergabung dengan sabut elastis pada arteri yang lebih besar dan oleh sabut elastis / sabut kolagen pada arteri yang lebih kecil.	Ketebalan lapisan ini adalah separo sampai dua per tiga tunika media; tersusun atas sabut elastis; kolagen juga ada pada arteri yang lebih besar; mempunyai vasa vasorum.
ARTERIOLE	Lapisan tipis dengan endotel yang terletak pada lamina elastika interna; intima berkurang endotelnya pada arteri yang paling kecil.	Terdiri dari selapis tunggal sabut otot polos yang tersusun melingkar yang mengatur aliran darah yang melewati kapiler.	Tebalnya sama dengan media; tersusun atas sabut elastis dan kolagen pada arteri yang lebih besar dan kolagen pada arteri yang lebih kecil dan amat tipis.
KAPILER	Endotelnya terdiri dari epitel pipih sederhana yang terletak pada membrana basalis dengan elektron mikroskop tampak vesikel yang pinositotik pada endotelium, kapiler pada visera adalah fenestrata; perisit-non kontraktil pada bagian luar endotel tempat membrana basalis disekresikan dan bertindak sebagai pagosit.	Tidak ada.	Tidak ada.
SINUSOID	Endotel yang menerus tidak ada dan dinding terdiri dari sel-sel yang menjadi pagosit.	Tidak ada.	Tidak ada.
VENUL	Endotel yang menerus ada dengan banyak perisit; pendukung dilakukan oleh sabut kolagen.	Tidak ada.	Tidak ada.
VENA KECIL DAN MENENGAH	Endotel ada tapi sukar ditemukan, lipatan intima membentuk katup pada vena ekstrimitas.	Lapisannya lebih tipis dari pada arbandingannya juga sabut otot polosnya lebih tak teratur.	Lapisan ini paling tebal dari keduanya; tersusun atas sabut kolagen.
VENA SUPERFISIAL	Endotel ada tetapi jarang pada intima Lipatan-lipatan yang diperkuat sabut elastis membentuk katup-katup.	Ini adalah lapisan tebal yang harus menahan tekanan hidrostatik sepanjang pembuluh darah yang tak mendapat bantuan dari jaringan sekitarnya; tersusun atas lapisan terluar dan terdalam sel otot polos yang terikat oleh sabut elastis.	Juga merupakan lapisan yang tebal didukung oleh vasa vasorum.
VENA BESAR	Endotel ada tetapi pada intima kurang berkembang	Kurang berkembang dengan otot polos yang kecil.	Selubung tebal yang mengandung sabut kolagen dan elastis; bisa berisi sel otot polos longitudinal.

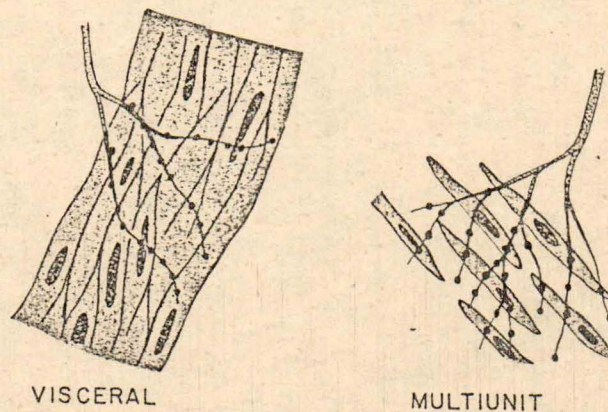
Sabut elastis amat mudah merentang yaitu kira-kira 96 kali lebih mudah dari pada suatu bahan karet. Fungsi sabut elastis ini adalah menghasil tensi yang elastis, yang terjadi secara otomatis dan tanpa memerlukan energi yang diambil dari proses biokimia. Fungsi diatas digunakan untuk mengatasi distensi yang terjadi sebagai akibat tekanan darah yang besar yang keluar dari jantung pada saat sistolik (Copenhaver, 1978; Burnett, 1966; Lewis, 1948).

Jaringan kolagen yang terdapat pada pembuluh darah dihasilkan oleh fibroblas. Sabut kolagen yang terdapat pada tunika media dan sangat banyak pada tunika adventitia ternyata mempunyai modulus elastika yang ratusan kali lebih besar dibandingkan sabut elastis (Alan, 1972). Dengan memiliki kemampuan yang demikian itu maka sabut kolagen dapat mempertahankan rentangan akibat tekanan darah jauh lebih besar dari pada sabut elastis. Akan tetapi sabut kolagen tidak akan terentang bila tidak ada rentangan (stretch) pada pembuluh darah yang dapat merentangkannya. Tekanan darah yang berada di atas normal akan dapat merentangkan sabut yang kaku ini dan untuk selanjutnya sabut kolagen akan mampu menahan tekanan yang semakin besar. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pembuluh aorta bagian dalamnya dapat merentang seperti karet sedang bagian luarnya kurang dapat merentang (Alan, 1972; Copenhaver, 1978). Sesuai dengan pertambahan umur maka sabut kolagen juga akan semakin bertambah banyak dan akan mengganti sabut elastis dan sel-sel otot polos yang mengalami degenerasi (Barder,

Sel-sel otot polos pembuluh darah arteri yang tidak berdiferensiasi akan berbentuk sabut-sabut yang berinti panjang. Organela-organelanya yang terdapat pada sitoplasmanya cenderung berkerumun pada kedua kutub intinya. Sitoplasma yang bermembran elastis berisi filamen miofibril yang berkelompok dalam satu kesatuan. Mitokondrianya terkadang terletak diantara miofibril-miofibril tersebut. Batas tepi antara satu sel dengan sel yang lainnya dihubungkan oleh penghubung atau tight junction (Gambar 3). Selanjutnya Barder (1963) mengatakan bahwa fungsi otot polos pada dinding pembuluh darah adalah untuk menghasilkan tensi yang aktif, yaitu dengan mengadakan kontraksi dibawah kontrol faal, sehingga lumen pembuluh darah akan menjadi lebih kecil. Pengaruh kontraksi otot polos yang paling nyata terdapat pada arteriol karena lumennya kecil, sehingga bila otot polosnya berkontraksi maka akan terjadi peningkatan ketahanan total terhadap aliran darah. Menurut Guyton (1981) sel otot polos aorta memiliki tipe multi unit yaitu masing-masing sel otot polos diinervasi oleh satu ujung saraf otonom. Menurut Barder (1963) distribusi elektrolit dan permeabilitas ion-ion yang terdapat pada sel otot polos pembuluh darah adalah sama dengan yang terjadi pada sel-sel otot polos visceral. Selanjutnya juga disebutkan bahwa di dalam ruang antar sel terdapat bahan interselular yang bersifat koloid yang tidak larut dalam air tetapi dapat mengikat air. Bahan ini merupakan mucopolisakarida yaitu asam hyaluronat yang menjadi pelumas agar gesekan antara sabut elastis, sabut kolagen dan otot polos tidak sulit; dan sulfat kondroitin yang menjadi perekat antar sabut-sabut kolagen.



Gambar 2. Sel otot polos yang terdapat pada tunika media pembuluh darah arteri (Alan, 1970).



Gambar 3. Perbedaan sel otot polos tipe visceral dan tipe multiunit. Masing-masing sel otot polos multiunit diinervasi oleh ujung saraf yang tunggal (Guyton, 1981).

2.2.2. Pembuluh kapiler.

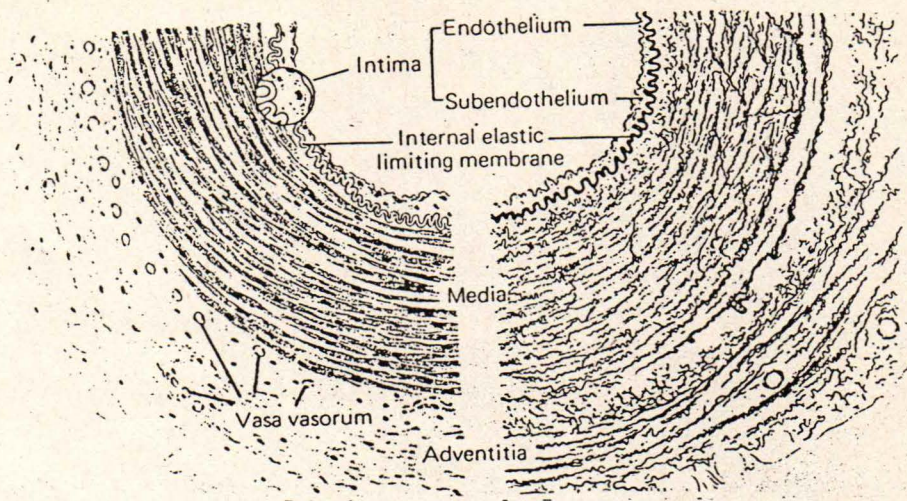
Kapiler terdiri atas selapis endotel yang berasal dari mesenkim, melingkar dalam bentuk tabung, mengelilingi ruangan silindris. Permukaan luar sel endotel ini terletak pada membrana basalis, suatu produk dari epitel. Kapiler dapat dikelompokkan menjadi 3 jenis menurut struktur dinding sel endotelnya. (Junquiera, 1980). Ketiga jenis tersebut yaitu: Kapiler kontinu, kapiler fenestrata atau perforata dan kapiler sinusoid. Pada kapiler kontinu endotel secara lengkap mengelilingi kapiler, intinya menonjol dan tertutup oleh sitoplasma. Sitoplasmanya berisi organel-organel yang penuh dengan vesikel yang pinositotis, yang menunjukkan adanya invaginasi membran sel baik ke dalam ataupun ke luar. Kapiler ini dijumpai pada jaringan otot bergaris. Kapiler perforata ditandai adanya pori-pori yang melalui dinding endotel. Pori-pori ini tertutup oleh diafragma struktur kompleks yang tak diketahui susunan kimianya. Diafragma ini lebih tipis dari membran sel. Kapiler ini banyak terdapat pada jaringan yang pertukaran zat-zatnya dengan darah berlangsung dengan cepat seperti pada: ginjal, usus dan kelenjar-kelenjar endokrin. Kemudian tipe kapiler sinusoid mempunyai sifat berkelok-kelok dan garis tengahnya sangat besar, sirkulasi darahnya lambat, tidak mempunyai dinding yang dibatasi secara kontinu oleh sel-sel endotel, tetap terbuka pada ruang antar sel, tempat kapiler berhubungan dengan jaringan. Kapiler sinusoid terdapat pada hati, organ hemopoetik seperti sumsum tulang dan limpa (Junqueira, 1980; Bloom, 1971; Copenhaver, 1973).

2.2.3. Pembuluh arteriol.

Arteriol merupakan pembuluh arteri yang terkecil yang mempunyai lumen yang relatif kecil atau sempit. Secara histologis pembuluh arteriol terdiri dari 3 selubung yaitu, tunika intima, yang merupakan selubung terdalam terdiri dari endotel tetapi tidak mempunyai lapisan subendotel. Tunika media, selubung tengah, tersusun atas sabut otot polos yang melingkar. Selubung terluar atau tunika adventitia tipis tidak berkembang dengan baik dan terdiri dari sabut kolagen dan sabut elastis. Pada arteriol, lamina elastika interna dan lamina elastika eksterna tidak ada (Junqueira, 1980). Arteriol yang amat kecil lumennya tidak lebih besar dari sel darah merah dan dindingnya hanya tersusun oleh selapis otot polos yang dikelilingi oleh sedikit jaringan ikat dan dalam keadaan ini arteriol disebut sebagai prekapiler atau arteriol ujung. Dengan elektron mikroskop arteriol bagian ujung akan berubah menjadi apa yang disebut sebagai metarteriol. Pada metarteriol sel otot polosnya tidak seperti pada arteriol prekapiler, tetapi diganti oleh sel-sel yang kurang mengalami diferensiasi yang disebut sel-sel perivascular atau perisit. Sel-sel ini juga bersifat kontraktile dan membentuk selubung yang kontinyu ataupun terputus-putus. Sel-sel yang demikian ini juga didapatkan pada kapiler dan pembuluh balik atau venul. Perbedaannya dengan sel otot polos terletak pada organelnya yang lebih tersebar dan miofibrilnya tidak tampak dengan mikroskop sinar. Perisit mempunyai tonjolan sitoplasma dan tertutup oleh membran basement (Copenhaver, 1978).

2.2.4. Arteri muskularis.

Arteri muskularis atau arteri yang berukuran sedang yang berfungsi sebagai arteri yang mengedarkan darah yang dikontrol oleh saraf, menyediakan kebutuhan darah sesuai dengan jumlah yang diperlukan oleh sel atau organ-organ tubuh. Secara mikroskopis lapisan dindingnya terbagi menjadi 3 daerah yaitu tunika intima, tunika media dan tunika adventitia. Susunan selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 4. Pada tunika intimanya sel endotelnya terletak langsung pada lamina elastika interna. Disamping endotel juga ada lapisan sel subendotel yang kadang-kadang mengandung sel otot polos. Karena mempunyai fungsi untuk berkontraksi maka morfologi tunika ini tampak berlekuk-lekuk (Junqueira, 1980). Tunika media arteri muskularis merupakan lapisan yang tebal, yang tersusun oleh sabut otot polos yang melingkar yang bergabung bersama-sama komponen yang lain seperti sabut retikular, sabut kolagen sabut elastis. Tetapi walaupun begitu komponen otot polosnya merupakan bagian yang terbesar dari tunika media ini. (Junqueira, 1980; Copenhaver, 1978; Hall, 1948; Blomm, 1971). Tunika adventitia merupakan selubung yang terluar yang tebalnya sekitar separoh tebal medianya dan terdiri terutama dari sabut elastis tetapi juga mengandung sabut kolagen. Material elastin digunakan untuk membentuk lamina elastika eksterna yang menjadi batas terluar tunika media. Vasa vasorum dan pembuluh limfe juga terdapat pada tunika adventitia ini (Bloom, 1971; Copenhaver, 1978; Junqueira, 1980).



Gambar 4. Potongan melintang pembuluh darah arteri yang dibuat dengan pewarnaan H.E dan Weigert, yang memperlihatkan sel-sel otot polos dan sabut elastis pada tunika media; vasa vasorum pada tunika adventitia (Janqueira, 1980).

2.2.5. Arteri yang elastis (aorta).

Aorta selain disebut sebagai arteri yang besar juga disebut sebagai arteri yang elastis karena banyak mengandung sabut-sabut elastis pada dindingnya. sehingga warnanya kekuningan..Tunika intima arteri ini lebih tebal dari yang dimiliki arteri muskularis dan dibatasi oleh sel-sel endotel. Pada mikroskop elektron sel-sel endotel tampak mengandung mikrovili, vesikel pinositotis, retikulum endoplasma granuler, mikrofilamen, hubungan interselular dan lisosom (Junqueira, 1980). Membrana basalis subendotel kadang-kadang tidak terlihat. Sel endotel secara tetap mengalami pertukaran dan berkembang dari bakalnya secara mitosis. Pada

arteri ini sering ditemukan lipatan endotel yang menonjol ke lumen pembuluh. Hal ini terjadi akibat kontraksi post mortem otot-otot arteri ini. Lapisan subendotelnya tebal. Sabut-sabut jaringan ikat tampak longitudinal dan memegang peran terhadap kebebasan endotel pada saat kontraksi dan dilatasi pembuluh. Membrana elastika interna tidak selalu ada karena disalah tafsirkan dengan membran lapisan berikutnya. Lapisan media terdiri dari serangkaian membrana elastis yang tersusun konsentris, dan mengalami perforasi yang jumlahnya meningkat sesuai dengan bertambahnya usia. Struktur elastisnya tampak lembam bila dilihat secara radigradi. Lamina-lamina menjadi tebal sesuai dengan peningkatan yang progresif endapan elastin yang terdiri atas fibril-fibril dan zat amorf. Tunika adventitia tidak menunjukkan adanya lamina elastika eksterna (Junquiera, 1980; Copenhaver, 1978; Bloom, 1971).

Aorta sebagai arteri yang besar, meninggalkan jantung mula-mula dengan bergerak ke arah dorsal, kemudian baru ke belakang dan kemudian menyusuri bagian ventral vertebrae thoracalis. Aorta yang berada di daerah rongga dada ini disebut sebagai aorta thoracalis. Aorta thoracalis melanjutkan perjalanannya ke arah belakang menembus diafragma melalui hiatus aorticus, membentuk aorta abdominalis. Aorta abdominalis berakhir sebelum terbagi menjadi dua yaitu arteri iliaca externa dan arteri iliaca interna (Greene, 1962).

Aorta disebut sebagai pembuluh darah yang besar karena memang aorta memiliki dinding pembuluh darah yang lebih tebal dari pada arteri yang besarnya menengah. Selain ketebalan dinding pembuluh, aorta juga

lebih besar dalam hal volumenya, diameter, tekanan darah dan daya elastisnya (Alan, 1972).

Aorta sebagai pembuluh arteri yang besar mempunyai sifat yang elastis. Daya elastis ini perlu dimiliki oleh aorta karena letak aorta berhubungan dengan ventrikel kiri yang memiliki tekanan darah yang tinggi. Pada saat sistolik, tekanan darah yang tinggi yang berasal dari ventrikel kiri akan menyebabkan aorta yang mempunyai daya elastis, mengadakan distensi dan pada saat diastolik aorta akan kembali ke besar lumen yang semula. Hal ini dilakukan secara pasif dan tanpa memerlukan energi (karena aorta memiliki sifat elastis). Dengan adanya sifat elastis itu maka tekanan yang tetap tinggi (yang tidak sama dengan nol) tetap terjaga. Dan dengan tekanan darah yang tetap tinggi pada saat diastolik maka kesinambungan aliran darah ke jaringan seluruh tubuh dapat terjaga pula. (Alan, 1972).

2.3. Perubahan histologis aorta.

Aorta merupakan pembuluh darah yang bersifat elastis karena sabut elastisnya menjadi komponen terbesar penyusun dinding pembuluh aorta tersebut (Bloom, 1971; Copenhaver, 1978; Junquiera, 1980). Dan setelah dipengaruhi oleh obat kontrasepsi Medroksiprogesteron Asetat terbukti bahwa banyaknya sabut elastis tersebut mengalami peningkatan (Wolinsky, 1972). Peningkatan sabut-sabut elastis juga didapatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Wolinsky, (1970), yang meneliti pengaruh keadaan hipertensi terhadap komponen pembuluh aorta tikus percobaannya. Hal yang sama juga dilaporkan oleh Moss (1970). Menurut Wolinsky (1972), penebalan tunika media

aorta thoracalis tikus, yang terjadi setelah pemakaian obat Medroksiprogesteron Asetat, disebabkan oleh keadaan hipertensi yang terjadi pada tikus tersebut. Pengaruh samping obat ini untuk menyebabkan hipertensi telah banyak dilaporkan oleh beberapa peneliti seperti Leiman (1972), Wolinsky (1972) dan Soebroto (1976). Menurut Meyer (1974) dan Rudel (1973) mekanisme terjadinya hipertensi akibat kontrasepsi yang mengandung hormon progesteron, yaitu melalui jalur-jalur Renin-Angiotensin, Aldosteron dan retensi cairan.

Selain terjadi peningkatan banyaknya sabut elastis aorta setelah pemakaian Medroksiprogesteron Asetat, peneliti Wolinsky (1972) juga melaporkan adanya peningkatan sabut-sabut kolagen. Menurut Capell (1968), peningkatan sabut-sabut elastis yang terjadi, pada keadaan hipertensi yang lebih lanjut akan diganti dengan sabut kolagen yang kaku dan dikatakan pembuluh mengalami sklerosis.

Disamping peningkatan sabut elastis dan sabut kolagen, Singodimedjo (1977) juga melaporkan adanya hipertrofi sel-sel otot polos yang terdapat pada tunika media aorta tikus percobaannya. Menurut Alpern (1970) hipertrofi sel adalah bertambahnya besar sel yang terjadi baik secara fisiologis seperti hipertrofi sel-sel otot polos uterus pada saat bunting maupun akibat keadaan patologis yang dialami oleh sel-sel tersebut, seperti pada hipertrofi jantung yang terjadi akibat beban kerja yang meningkat. Kemudian Cappell (1968) dan Willy (1950) mengatakan bahwa hipertrofi yang terjadi pada sel-sel otot polos pembuluh darah itu

karena mekanisme kompensasi yang dilakukan oleh sel-sel otot polos itu dalam mengatasi keadaan hipertensi. Menurut Wright (1961), mekanisme terjadinya hipertrofi pada sel-sel itu karena semua sel yang hidup memerlukan dua arus metabolisme yang searah yaitu yang pertama adalah metabolit glukosa yang memasuki sel dan digunakan dengan atau tanpa penyimpanan, yang nantinya akan terjadi reaksi pembebasan energi. Yang kedua adalah metabolit asam amino, yang digunakan sebagai bahan pembangun sel. Dalam keadaan normal semua proses metabolisme yang terjadi baik secara proses kimia maupun fisika pada inti maupun pada sitoplasmanya, akan berlangsung dalam keadaan keseimbangan yang dinamis dan harmonis baik dalam menghasilkan energi maupun mempertahankan elemen struktur sel. Sebaliknya dalam keadaan tuntutan kerja yang meningkat maka akan terjadi peningkatan kebutuhan energi yang akan menyebabkan perubahan kimiawi dengan adanya pemecahan molekul-molekul kompleks dalam jumlah besar untuk dioksidasi, yang kemudian akan menyebabkan tekanan osmose sitoplasma meningkat. Perubahan tekanan osmose inilah yang akan menyebabkan sel tampak lebih besar.

BAB III

MATERI DAN METODE PENELITIAN

3.1. Materi penelitian.

3.1.1. Hewan Percobaan.

Dalam penelitian ini digunakan 40 ekor tikus betina, spesies *Rattus norvegicus*, strain Wistar yang berumur antara 3 sampai 4 bulan.

3.1.2. Bahan Penelitian.

Bahan-bahan yang diperlukan pada penelitian ini antara lain:

- a. Bahan makanan tikus berupa makanan anak ayam "521" yang diproduksi oleh PT. Charoen Pokphand. Besarnya bahan penyusun makanan tersebut tercantum pada tabel .
- b. Air minum untuk tikus berasal dari air kran yang dihasilkan oleh Perusahaan Air Minum Kotamadya Surabaya.
- c. NaCl fisiologis dan zat warna Giemza untuk pembuatan preparat ulas vagina.
- d. Depo Provera yang diproduksi oleh pabrik obat "Upjohn" dan dibeli dari salah satu apotik di Surabaya. Satu ampul berisi 3 ml larutan dan setiap ml larutan mengandung 50 mg senyawa medroksiprogesteron asetat.
- e. Larutan chloroform untuk membunuh tikus sebelum aortanya diambil.

- f. Formalin 10% beserta tempatnya untuk memfiksasi masing-masing aorta yang sudah diambil.
- g. Bahan untuk proses dehidrasi dan clearing yaitu alkohol 70%, 80%, 95%, 96%, alkohol absolut I, II, III, Xylol I dan II.
- h. Bahan yang digunakan untuk embedding dan pembuatan balok parafin, yaitu: parafin I, II dan parafin cair.
- i. Bahan untuk pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE), yaitu: Hematoxylin, Eosin, larutan amoniak, aquades.
- j. Balsam kanada.

Tabel 1. Susunan ransum anak ayam petelur "521" produksi PT. Charoen Pokphand Indonesia Animal Feedmill Co. LTD. Jakarta.

Jenis kandungan	Kadar
Protein	19 - 21 %
Lemak	3 - 6 %
Serat kasar	4 - 6 %
Abu	4 - 7 %
Energi metabolisme	2700 - 3000 K Cal/Kg

3.1.3. Alat Penelitian.

Alat-alat yang dipergunakan untuk penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Kandang tikus berupa bak plastik kotak, ukuran panjang 45 cm, lebar 35 cm dan tinggi 18 cm. Tutup kandang berupa anyaman kawat.
- b. Tempat makanan dan minuman.
- c. Timbangan merk O'HAUS yang mempunyai kapasitas 500 gram.
- d. Kaca sediaan, kaca penutup, pipet dan mikroskop untuk pemeriksaan preparat ulas vagina.
- e. Alat dehidrasi otomatis, mikrotom, tempat pewartaan.
- f. peralatan untuk seksi seperti skapel, gunting, pinset.
- g. Mikroskop type 104 Nikon buatan Jepang beserta "ocular grid" untuk pemeriksaan mikroskopis.
- h. Alat fotografi untuk pemotretan sediaan mikroskopis.

3.2. Metode Penelitian.

3.2.1. Persiapan.

- a. Melakukan perubahan bentuk makanan yang semula berbentuk butiran diubah menjadi bentuk pellet. Hal itu dilakukan dengan mencampur makanan yang berbentuk butiran itu dengan air pada perbandingan 2 ; 1, lalu dibentuk menjadi pellet dan dijemur di terik matahari.
- b. Menyediakan 40 ekor tikus betina, spesies *Rattus norvegicus*, strain Wistar yang dibeli dari la-

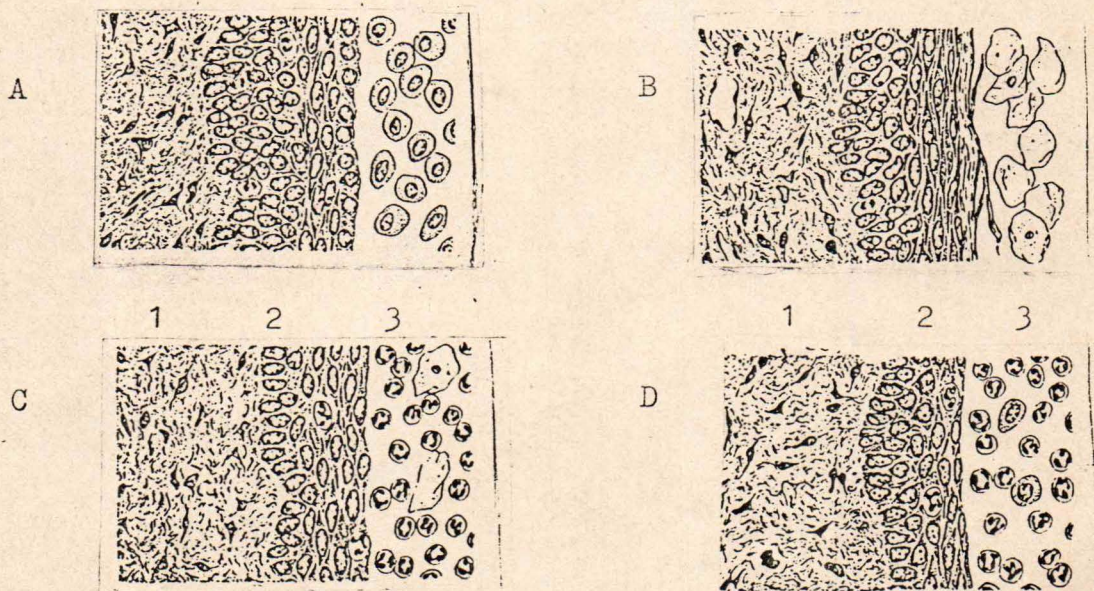
boratorium Kehewan ITB, yang belum pernah melahirkan dan berumur antara 3 -4 bulan.

- c. Memasukkan tikus-tikus yang sudah tersedia ke dalam kandang bak plastik selama 2 minggu sebelum percobaan dimulai, dengan maksud supaya dapat beradaptasi dan untuk pemeriksaan alat reproduksinya melalui pembuatan preparat ulas vagina.
- d. Memberi makanan dan minuman secukupnya (ad libitum).
- e. Mengawali percobaan dengan mengadakan penimbangan terhadap berat badan masing-masing tikus.
- f. Membagi 40 ekor tikus itu secara acak menjadi empat kelompok. Satu kelompok bertindak sebagai kelompok kontrol dan tiga kelompok lainnya bertindak sebagai kelompok perlakuan.

3.2.2. Perlakuan.

- a. Menyuntik kelompok kontrol dengan NaCl fisiologis sebanyak 0,24 ml. Sedangkan ketiga kelompok perlakuan masing-masing disuntik Depo Provera dengan dosis berturut-turut (per ekor) 4 mg, 8 mg dan 12 mg.
- b. Mengulangi penyuntikan sehingga penyuntikan dilakukan sebanyak tiga kali selama penelitian dengan selang waktu 28 hari (Tabel 3). Penyuntikan tikus perlakuan dan tikus kontrol

dilaksanakan pada periode yang sama, yaitu pada saat diestrus (Gambar 5). Hal ini disebabkan karena pada saat diestrus kadar hormon progesteron mencapai puncaknya pada hewan tikus (Hardjopranjoto, 1983). Adapun pembuatan preparat ulas vagina dilakukan sebagai berikut: yaitu pertama kali memasukkan NaCl fisiologis dengan pipet berujung runcing ke dalam vagina tikus, kemudian garam fisiologis tersebut disedot kembali dengan pipet dan ditetaskan pada kaca sediaan lalu difiksasi diatas nyala api. Setelah itu ditetaskan zat warna Giemza dan kemudian zat warna yang berlebihan dibersihkan dengan air lalu dikeringkan untuk dilihat dibawah mikroskop.



Gambar 5. Dinding vagina dan jenis sel yang terdapat di dalamnya selama siklus birahi (Turner, 1976).

- A. Proestrus.
 B. Estrus.
 C. Metestrus.
 D. Diestrus.

1. Lapisan stroma.
 2. Lapisan epitel.
 3. Jenis sel yang terdapat di dalam vagina.

- c. Membunuh tikus-tikus percobaan dengan kloroform dilakukan dua minggu setelah penyuntikan terakhir. Setelah mati kemudian diadakan seksi untuk mengambil aorta thoracalisnya dengan terlebih dahulu dilakukan decapitasi agar sebagian besar darahnya keluar. Pemotongan aorta dilakukan dengan cara memotong aorta thoracalis sepanjang $\pm 1,5$ cm dan berjarak sekitar 0,5 cm dari diafragma. Setelah didapatkan, aorta thoracalis tersebut kemudian dibersihkan dari darah yang tersisa dan lemak yang menempel dan kemudian dimasukkan ke dalam wadah plastik yang berisi formalin 10% dan diberi label pada masing-masing wadah plastik tersebut.

Tabel 4. Pengelompokan tikus percobaan yang disusun berdasarkan perlakuan dan selang waktu penyuntikan.

Kelompok	Jumlah tikus	Perlakuan (dosis mg/ekor)	Selang waktu pemberian (hari)
1	10	0	28
2	10	4	28
3	10	8	28
4	10	12	28

3.2.3. Pembuatan preparat mikroskopis.

Pembuatan preparat mikroskopis dilakukan menurut Laboratorium Patologi F.K. UNAIR, sebagai berikut:

- a. Fiksasi dan pencucian.
- b. Dehidrasi dan penjernihan (clearing).
- c. Infiltrasi.
- d. Pembuatan balok parafin.
- e. Pengirisan dengan mikrotom.
- f. Pewarnaan.
- g. Penutupan dengan kaca penutup (cover glass).
- h. Pemeriksaan mikroskopis.

a. Fiksasi dan pencucian.

Bertujuan : - mencegah terjadinya degenerasi post mortem.
- meningkatkan affinitas jaringan terhadap bermacam-macam zat warna.
- mematikan kuman dan bakteri.
- menjadikan jaringan lebih keras sehingga mudah dipotong.
- meningkatkan index refraksi berbagai komponen jaringan.

Reagen : formalin 10%.

Cara kerja: setelah diadakan seksu, aorta thoracalis tikus diambil dan dimasukkan dalam formalin 10 % sekurang-kurangnya 24 jam, kemudian dilakukan pencucian dengan air kran yang mengalir selama setengah jam.

b. Dehidrasi dan clearing.

Bertujuan : untuk menarik air dari jaringan, membersihkan dan menjernihkan jaringan.

Reagen : alkohol 70%, 80%, 95%, 96%, alkohol absolut I, II, III, Xylol I dan II.

Cara kerja : aorta yang telah dicuci dengan air kran selama setengah jam, lalu dimasukkan ke dalam reagen-reagen secara berurutan alkohol 70%, 80%, 95%, 96%, alkohol absolut I, alkohol absolut II, alkohol absolut III, xylol I dan xylol II masing-masing setengah jam.

c. Infiltrasi (embedding).

Bertujuan : untuk menginfiltrasi jaringan dengan paraffin. Parafin akan menembus ruang antar sel dan di dalam sel, sehingga jaringan lebih tahan terhadap pemotongan.

Reagen : Parafin I dan II.

Cara kerja : jaringan dimasukkan dalam parafin I yang mencair, kemudian dimasukkan ke dalam oven selama setengah jam, selanjutnya dimasukkan ke dalam parafin II dan dimasukkan dalam oven selama setengah jam pada suhu 60°C.

d. Pembuatan balok parafin.

Bertujuan : supaya jaringan mudah dipotong.

Reagen : parafin cair.

Cara kerja : menyediakan beberapa cetakan besi

yang sebelumnya diolesi gliserin dengan maksud untuk mencegah melekatnya parafin pada cetakan, kemudian aorta dimasukkan dengan pinset ke dalamnya dan ditunggu sampai parafin membeku.

e. Pengirisan tipis.

Bertujuan : untuk memotong jaringan setipis mungkin agar mudah dilihat di bawah mikroskop.

Alat : mikrotom.

Cara kerja : pemotongan dilakukan secara random yaitu tiap sepuluh kali pemotongan yang dilakukan secara seri, diambil satu dengan tebal 5 - 7 mikron, kemudian dicelupkan ke dalam air hangat dengan suhu 20°C sampai 30°C sampai jaringan mengembang dengan baik, lalu diletakkan pada kaca sediaan (object glass) yang sebelumnya telah diolesi egg albumin, selanjutnya dikeringkan

f. Pewarnaan.

Bertujuan : untuk memudahkan melihat perubahan pada jaringan. Zat warna yang dipakai pada pewarnaan ini adalah Hematoxylin Eosin (H.E). Dengan pewarnaan H.E ini akan dapat dilihat inti sel otot polos yang berwarna biru gelap, sedangkan sitoplasmanya warna merah dan sabut elastis

tampak lebih putih.

Cara kerja : Pewarnaan Hematoxylin Eosin dilakukan dengan metode Harris, dengan cara sebagai berikut : yaitu jaringan yang telah dikeringkan dimasukkan ke dalam xylol I selama 3 menit, kemudian xylol II selama 1 menit, lalu dimasukkan alkohol absolut I, II, alkohol 96%, 80% 70% dan air kran masing-masing selama 1 menit. Kemudian jaringan dimasukan zat warna Hematoxylin selama 5 menit, air kran selama 2 sampai 5 menit, alkohol asam 3 sampai 10 celupan, air kran 4 sampai 7 celupan, amoniak 6 celupan, aquades secukupnya, zat warna Eosin selama seperempat menit, kemudian dimasukkan dalam aquades lagi sampai kelebihan Eosin terlepas. Lalu dimasukkan alkohol 70%, 80% masing-masing selama setengah menit, alkohol 96%, alkohol absolut I dan II masing-masing satu menit, terakhir masuk xylol I dan II masing-masing selama 1 sampai 2 menit. Kemudian dibersihkan dari sisa-sisa pewarnaan dan lalu dilakukan mounting.

g. Mounting.

Mounting ialah penutupan sediaan mikroskopis dengan kaca penutup yang dilakukan setelah sediaan tersebut sebelumnya diberi balsam kanada ketika preparat masih dalam keadaan basah. Setelah ditutup, sediaan dibiarkan kering pada temperatur kamar, dan setelah itu dapat dilakukan pemeriksaan mikroskopis.

h. Pemeriksaan mikroskopis.

Pemeriksaan mikroskopis dilakukan dengan menggunakan mikroskop beserta ocular grid untuk penghitungan ketebalan tunika media aorta. Penghitungan dilakukan pada perbesaran 400 X, dengan membagi lingkaran-lingkaran dinding menjadi empat bagian secara acak. Pada setiap bagian, penghitungan dilakukan dengan mengukur ketebalan tunika media yang paling kecil. Hal ini dilakukan untuk menghindari pemotongan aorta yang miring atau tidak tegak lurus pada sumbu potong. Hasil pengukuran ketebalan tunika media aorta yang didapat dari keempat bagian tersebut, kemudian dicari harga rata-ratanya. Proses penghitungan seperti yang tersebut diatas, dilakukan juga pada keempat lingkaran-lingkaran aorta lainnya yang juga terdapat pada sediaan yang sama, yang dihasilkan secara seri dengan selang pemotongan sebanyak sepuluh kali. Jadi lingkaran-lingkaran aorta yang dihitung adalah sebanyak lima buah dan ditentukan secara random karena di dalam setiap sediaan mikroskopis terdapat antara tujuh sampai sembilan lingkaran aorta. Kemudian kelima hasil yang diperoleh, dicari nilai rata-ratanya untuk selanjutnya dianalisa dengan menggunakan uji statistik.

3.2.4. Analisis data.

Semua hasil-hasil yang diperoleh dari pengukuran ketebalan tunika media aorta thoracalis Rattus norvegicus dicatat pada lembaran data yang berbentuk tabel (Lampiran 1 dan 2) dan kemudian dilakukan uji statistik dengan menggunakan sidik ragam. Dan bila hasilnya menunjukkan adanya perbedaan, maka analisis statistiknya dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Terkecil (BNT), untuk menentukan perbedaan antara masing-masing kelompok percobaan tersebut.

Hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut:

- * Hipotesis Nol (H_0) : Tidak terdapat pengaruh pemberian Medroksiprogesteron Asetat terhadap ketebalan tunika media aorta thoracalis tikus percobaan.
- * Hipotesis Satu (H_1) : Terdapat pengaruh pemberian obat Medroksiprogesteron Asetat terhadap ketebalan tunika media aorta thoracalis tikus percobaan.

Kriteria uji pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

Bila $F_{\text{Hitung}} < F_{\text{Tabel}} \longrightarrow H_0$: diterima.

H_1 : ditolak.

Bila $F_{\text{Hitung}} > F_{\text{Tabel}} \longrightarrow H_0$: ditolak.

H_1 : diterima.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Hasil pengukuran ketebalan tunika media aorta thoracalis tikus betina Rattus norvegicus strain Wistar setelah mendapat suntikan intramuskulus obat kontrasepsi Medroksi Progesteron Asetat masing-masing dengan dosis 0 mg, 4 mg, 8 mg dan 12 mg per ekor, tertera pada lampiran 1. Sedangkan hasil rata-rata pengukuran ketebalan tunika media aorta tersebut adalah: $40 \pm 4,37$; $46,25 \pm 3,23$ $50 \pm 7,22$; $55 \pm 7,01 \mu$ (Tabel 4).

Tabel 4. Hasil pengukuran ketebalan tunika media aorta thoracalis tikus betina setelah memperoleh suntikan Medroksi Progesteron Asetat (Depo Provera).

Dosis Depo Provera (mg)	Banyak tikus (ekor)	Ketebalan * tunika media (μ)	Notasi** BNT 1%
0	10	$40 \pm 4,37$	a
4	10	$46,25 \pm 3,23$	bc
8	10	$50 \pm 7,22$	cd
12	10	$55 \pm 7,01$	d

* Hasil rata-rata kelima lingkaran aorta \pm standar deviasi

** Huruf yang berbeda pada kolom yang sama, berbeda sangat nyata ($P < 0,01$).

Dari hasil pengamatan tunika media dengan menggunakan mikroskop sinar lampu pada perbesaran 400 X (Gambar 6 - 9), maka akan tampak bahwa jarak antara sabut elastis satu dengan lainnya menjadi lebih lebar, tampak pula sabut elastisnya lebih besar (paling jelas pada

perlakuan dengan dosis 12 mg), jumlah lapisan sabut-sabut elastis tidak mengalami perubahan dan tampak pula sel-sel otot polosnya mengalami hipertrofi.

Dari hasil penimbangan berat badan pada awal percobaan sebelum pemberian Depo Provera, akan tampak bahwa hasil rata-ratanya adalah $136,95 \pm 7,12$; $134,62 \pm 3,75$; $136,57 \pm 4,14$ dan $137,03 \pm 4,67$ g. Analisis statistik selanjutnya dapat dilihat pada Lampiran 6 dan 7. Untuk mengetahui berat badan tikus seragam atau tidak, dilakukan uji F. Dari uji F didapatkan bahwa F hitung lebih kecil dari pada F tabel. Dari sini dapat disimpulkan bahwa berat badan tikus yang digunakan untuk penelitian ini adalah seragam pada awal percobaan.

BAB V
PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang dianalisis secara statistik tentang pengaruh pemakaian Medroksi Progesteron Asetat terhadap ketebalan tunika media aorta thoracalis tikus betina Rattus norvegicus yang berasal dari keempat kelompok tikus yang masing-masing diberi dosis 0 mg (kontrol), 4 mg, 8 mg dan 12 mg, terlihat bahwa antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang sangat nyata. Perbedaan yang sangat nyata juga terlihat pada kelompok perlakuan 12 mg dan 4 mg. Sedangkan antara perlakuan 8 mg dengan perlakuan 12 mg atau 4 mg, tidak didapatkan perbedaan yang nyata. Dari data yang diperoleh akan terlihat bahwa semakin besar dosis yang diberikan maka akan semakin besar pula penebalan tunika media yang terjadi. Hasil ini tampaknya menegaskan hasil penelitian yang dilakukan oleh Wolinsky (1972) yang memakai tikus jantan dalam keadaan hipertensi, dan sesuai pula dengan pemeriksaan yang dilakukan oleh Singodimedjo (1977), yang memeriksa perubahan yang terjadi secara mikroskopis dengan pewarnaan sabut elastis.

Selanjutnya hasil pemeriksaan mikroskopis pada penelitian ini yang dilakukan untuk melihat perubahan yang terjadi pada tunika media aorta thoracalis tikus

Setelah mendapat suntikan Medroksiprogesteron Asetat baik dengan dosis 4 mg, 8 mg dan 12 mg akan memperlihatkan perubahan sebagai berikut: jarak sabut elastis satu dengan yang lainnya semakin lebar, sabut-elastis tampak membesar (jelas pada gambar 9), dan tampak sel otot polos mengalami hipertrofi. Perubahan-perubahan ini tampaknya sesuai dengan hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Peneliti Wolinsky (1972) mengatakan bahwa penebalan itu terjadi karena adanya peningkatan sabut-sabut elastis dan sabut kolagennya. Sementara itu Singodimedjo (1977) melaporkan bahwa sel otot polos tunika media aorta juga turut merata dalam penebalan tunika media tersebut. Akan tetapi karena komponen sabut elastis pada aorta merupakan penyusun utama aorta maka bila komponen ini sedikit saja meningkat tentunya akan sudah memberikan perbedaan ketebalan tunika media yang menyolok pada saat tunika media tikus kelompok kontrol dibandingkan dengan tunika media aorta tikus kelompok perlakuan. Hal ini berbeda, jika yang mengalami perubahan itu hanya sel otot polos yang mengalami hipertrofi, sebab jumlah sel-sel otot polos pada aorta relatif sedikit bila dibandingkan dengan jumlah sabut-sabut elastisnya. Jadi secara keseluruhan dapat dikatakan untuk sementara ini bahwa penebalan tunika media aorta tikus setelah diberi obat kontrasepsi Medroksiprogesteron Asetat itu disebabkan oleh karena peningkatan sabut elastisnya, sabut kolagen dan oleh otot polosnya. Dan untuk mengetahui apakah komponen lainnya seperti sabut retikuler dan bahan amorph juga meningkat maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Menghubungkan hasil mikroskopis dengan hasil analisis statistik maka dapat dikatakan bahwa penebalan tunika media aorta thoracalis tikus putih batina spesies Rattus norvegicus akan menunjukkan derajat keparahan yang sama pada dosis perlakuan 8 mg dan 4 mg juga 8 mg dan 12 mg. Sedangkan perbandingan antara dosis-dosis yang lainnya menunjukkan derajat keparahan yang tidak sama (tabel 4). Kemudian dapat dikatakan pula bahwa semakin besar dosis yang dipakai akan menyebabkan semakin parah pula derajat perubahan yang terjadi pada tunika media aorta tersebut.

Menurut Rosenfield (1974) dan Soebroto (1976), dosis KB obat ini pada manusia ada beberapa macam, yaitu: 150 mg yang tahan untuk 3 bulan, 300 mg untuk 6 bulan, dan seterusnya. Dihubungkan dengan hasil percobaan kali ini, maka sebaiknya kita tidak memperbesar dosis dari 150 mg menjadi 300 mg, hanya untuk mengejar agar jangka pemakaiannya lebih lama (dari 3 bulan menjadi 6 bulan). Hal ini perlu dihindari karena semakin besar dosis, akan semakin besar pula resiko perubahan tunika media yang akan terjadi. Berdasarkan hal itu maka lebih baik dipakai dosis 150 mg yang mempunyai resiko perubahan tunika media yang lebih kecil, demi keamanannya (walaupun kedua dosis aman terhadap perubahan tunika media aorta). Ini sesuai dengan apa yang disarankan oleh Soebroto (1976) yaitu bahwa meskipun Medroksiprogesteron Asetat dapat diberikan dengan

dosis 300 mg untuk masa 6 bulan pada wanita aseptor KB, tetapi lebih baik diberikan dosis 150 mg untuk masa 3 bulan dengan maksud untuk mengurangi resiko pengaruh samping yang terjadi. Melihat kenyataan diatas maka pemakaian Medroksiprogesteron Asetat hendaknya diberikan dengan dosis yang kecil tetapi masih ampuh sebagai obat kontrasepsi. Dosis yang demikian ini oleh Rosenfield (1974) disebut dosis kontrasepsi yang efektif, dan besarnya untuk manusia adalah 150 mg yang berlaku untuk masa 3 bulan. Menurut Frank et al (1979) dosis kontrasepsi efektif untuk anjing adalah 50 mg per ekor. Menurut Zarnatu et al (1966) dosis sekali suntik untuk masa 3 bulan pada manusia yang sebesar 150 mg ini memberikan efek kontrasepsi hampir 100% (angka kegagalannya sangat kecil). Hal yang sama tentu juga terjadi pada dosis 50 mg pada anjing. Selanjutnya keamanan dosis 150 mg (setiap gram berat badan mengandung 0,003 mg Medroksiprogesteron Asetat) pada manusia juga dilaporkan oleh Singodimedjo (1977). Diterangkan lebih lanjut bahwa dosis terkecil yang sudah dapat menyebabkan penebalan tunika media aorta adalah 0,024 mg per gram berat badan tikus percobaannya. Dengan membandingkan kedua nilai diatas maka jelas bahwa dosis kontrasepsi yang dipakai wanita tersebut, sangat kecil kemungkinannya dapat menyebabkan penebalan pada tunika media aortanya. Kemudian, berlawanan dengan keterangan diatas adalah ketika obat ini dipakai pada kanker rahim oleh Kistner et al (1965) yang memakai dosis rata-rata sebesar 700 mg selama 1 minggu atau sebesar 1,68 mg selama 3 bulan untuk setiap gram berat badan

wanita (berat badan wanita lebih kurang 50 kg). Melihat besarnya dosis yang dipakai maka kemungkinannya dosis ini dapat menyebabkan penebalan tunika media aorta adalah jauh lebih besar. Mengingat resiko pengaruh samping yang dapat ditimbulkannya, maka tidak heran bila Smith et al. (1966) mengatakan bahwa pemakaiannya pada kanker rahim hendaknya dipertimbangkan untung ruginya.

Menurut Wolinsky (1970, 1972) dan dihubungkan dengan Cappel (1968), Bohr (1981, 1986), penebalan tunika media aorta tikus setelah pemberian Medroksiprogesteron Asetat diduga akibat keadaan hipertensi yang dialami oleh tikus percobaan itu. Dan untuk mengetahui apakah benar terjadi peningkatan tekanan darah tikus percobaan ini maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh obat kontrasepsi Medroksiprogesteron Asetat terhadap tekanan darah yang terdapat pada tikus percobaan ini.

Menurut Wolinsky (1972), penebalan tunika media aorta tampak jauh lebih besar pada tikus yang menderita hipertensi dari pada tikus yang tidak menderita hipertensi, walaupun keduanya sama-sama disuntik dengan dosis dan obat Medroksiprogesteron Asetat yang sama. Oleh karena itu pemberian obat ini pada pasien penderita hipertensi hendaknya dihindari. Dan untuk amannya maka Leiman (1972) menyarankan agar dilakukan pemeriksaan tekanan darah pasien terlebih dahulu sebelum obat ini diberikan.

Pengukuran ketebalan tunika media pada percobaan ini dilakukan berdasarkan jarak yang dibuat oleh lapisan elas-

tis tunika media yang terdalam dan lapisan sabut elastis tunika media yang terluar (Wolinsky, 1970). Selain itu pengukuran ketebalan tunika media aorta thoracalis tikus percobaan ini juga diukur berdasarkan ketebalan tunika media yang terkecil, yang maksudnya adalah untuk memperkecil kesalahan pengukuran yang terjadi akibat pemotongan mikrotom yang tidak tegak lurus pada sumbu potong (Karsner, 1938).

BAB IV

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh obat Medroksiprogesteron Asetat terhadap tunika media aorta thoracalis tikus putih betina spesies Rattus norvegicus, strain Wistar, maka dapat dibuat kesimpulan dan saran sebagai berikut:

1. Kesimpulan:

- a. Medroksiprogesteron Asetat dapat menyebabkan penebalan tunika media aorta thoracalis tikus putih betina spesies Rattus norvegicus, strain Wistar.
- b. Pemakaian Medroksiprogesteron Asetat dengan dosis yang semakin besar akan menyebabkan semakin besar pula penebalan yang terjadi pada tunika media aorta thoracalis tikus tersebut.

2. Saran:

- a. Hindari pemakaian dosis obat kontrasepsi Medroksiprogesteron Asetat yang semakin besar.
- b. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh Medroksiprogesteron Asetat terhadap tekanan darah tikus pada percobaan ini.

BAB VII

RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh obat Medroksi Progesteron Asetat terhadap tunika media aorta thoracalis tikus betina, spesies Rattus norvegicus, strain Wistar, yang belum pernah melahirkan dan berumur antara 3-4 bulan.

Rancangan percobaan dalam penelitian ini ialah rancangan acak lengkap, yang membagi 40 ekor tikus menjadi 4 kelompok dan dengan ulangan sebanyak 10 kali. Pemberian Medroksi Progesteron Asetat dilakukan dengan menyuntikkan obat tersebut secara intramuskulus sebanyak 3 kali selama percobaan berlangsung dan selang waktu antara penyuntikan satu dengan penyuntikan berikutnya adalah selama 28 hari.

Hasil analisa statistik tentang ketebalan tunika media pembuluh aorta terbukti bahwa terdapat perbedaan yang sangat nyata antara tikus kelompok kontrol dan tikus kelompok perlakuan ($P < 0,01$). perbedaan yang sangat nyata juga terdapat pada dosis 12mg, 4 mg, dan 0 mg. sedangkan antara dosis 8 mg dengan 4 mg atau 12 mg tidak terdapat perbedaan yang nyata. Dilihat dari hasil pengukuran ketebalan tunika media, akan tampak bahwa dosis 12 mg terdapat penebalan yang paling besar, yang kemudian berturut-turut diikuti oleh dosis 8 mg dan 4 mg. Dengan kata lain semakin besar dosis akan menyebabkan semakin besar

pula penebalan yang terjadi.

Melihat hasil yang diperoleh seperti yang tersebut diatas maka tindakan memperbesar dosis KB obat ini hendaknya dihindari dan sebaiknya digunakan dosis yang kecil tetapi masih mempunyai angka keberhasilan yang hampir 100% sebagai obat kontrasepsi.

Patokan yang dipakai untuk mengukur ketebalan tunika media aorta disini adalah jarak yang dibuat oleh lapisan (lamellae) sabut elastis yang terluar dan lapisan sabut elastis yang terdalam yang terdapat pada tunika media tersebut. Selain itu juga didasarkan pada ketebalan tunika media yang terkecil, yang dimaksudkan untuk memperkecil kesalahan yang terjadi akibat pemotongan mikrotom yang tidak tegak lurus pada sumbu potong.

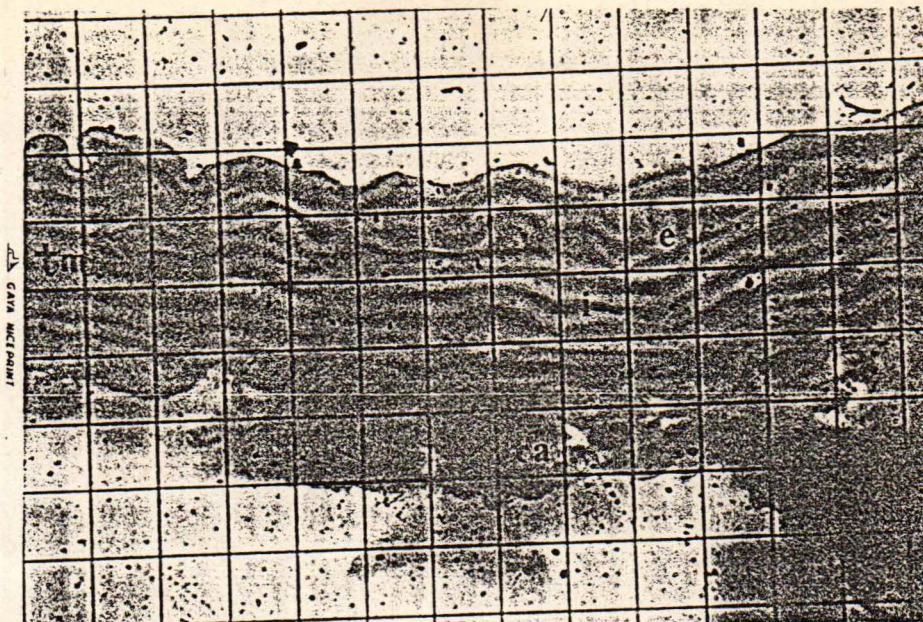
DAFTAR PUSTAKA

- Alan, C.B. 1972. Physiology and Biophysics of The Circulation 2 nd Ed. Year Book Medical Publisher Incorporated. Chicago. p 40 - 77.
- Alpern, D. 1960. Pathology Physiology. 3 rd Ed. Peace Publisher. Moscow. p 212 - 215.
- Bader, H. 1963. The Anatomy and physiology of the vascular Wall. In W.F. Hamilton, ed. Handbook of Physiology. 1 st Ed. American Physiological Society. Washington D.C. p 865 - 886.
- Bergman, R.A. and A.K. Afifi. 1974. Atlas of Microscope Anatomy. 1 st Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto. p 184.
- Bloom, W. 1971. A Textbook of Histology. 9 th Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto. and Igaku Shoin L.T.D. Tokyo. p 358 - 386.
- Bohr, D.F. and R.C. Webb. 1981. Recent advances in the pathogenesis of hypertension: consideration of structural, functional, and metabolic vascular abnormalities resulting in elevated arterial resistance. Am. Heart J. 102: 251 - 262.
- Bohr, D.F. and R.C. Webb. 1984. Vascular smooth muscle function and its changes in hipertension. Am. j. of Med. 77: 3 - 14.
- Burnet, R.J. 1966. Blood vascular system. In O.G. Roy, ed. Histology. 2 nd Ed. McGraw Hill Book Company. San Francisco. p 272 - 280.
- Cappel, D.F. 1968. Muir's Textbook of Pathology. 8 th Ed. English Language Book Society Edward Arnold (publisher) L.T.D. London. p 196 - 206.
- ^ Copenhaver, W.M. 1964. Buileys's Textbook of Histology. 15 th Ed. The William and Wilkins Company. New York. p 262 - 324.
- Danforth, D.N.; P.M. Estrella and J.C. Buckingham. 1964. The effect of pregnancy and of enovid on the rabbit vasculature. Am. J. Obst. and Gynec. 88: 952-959.

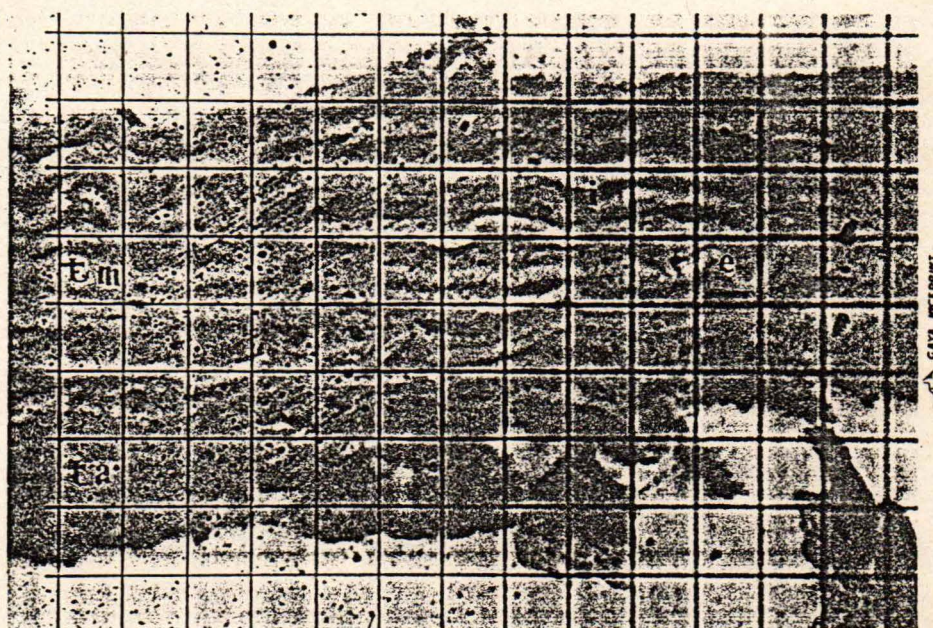
- Devoogt, H.J.; P.H. Smith. and M.P. Macaluso. 1986. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproteron acetate, medroxyprogesteron acetate, and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from european organization for research on treatment of cancer trials 30761 and 30762. *J. Urol.* 135: 303 -307.
- Estrella, P.M. and A.E. Barker. 1967. Histopathology findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch. Path.* 83: 336 - 341.
- Frank, D.W.; Kenneth. T.K.; Thomas. E.M. and William. J.Q. 1979. Mammary tumors and serum hormones in the bitch treated with medroxyprogesterone acetate or progesterone for four years. *Fertil. and Steril.* 31:340-345.
- Greene, B.E. 1962. Gross anatomy. In F.E. Griffith, ed. *The Rat in Laboratory Investigation.* 2 nd Ed. Hafner Publishing Company. New York. p 41 - 50.
- Guyton, A.C. 1981. *Guyton Textbook of Medical Physiology.* 6 th Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto. p 259 - 269.
- Hall, E.M. 1948. The blood and lymphatic vessel. In W.A.D. Anderson, ed. *Pathology.* 1 st Ed. The C.V. Mosby Company. Chicago. p 563.
- Hardjopranoto, S. 1983. Fisiologi Reproduksi. Edisi 2. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya. hal. 152 - 156.
- Junqueira, L.C. and J. Carneiro. 1980. *Basic Histology.* 3 rd Ed. Lange Medical Publisher. California, U.S.A. p 243 - 248.
- Karsner, H.T. 1938. Thickness of aortic media in hypertension. *Trans Ass. Amer. Physician.* 53: 55 - 59.
- Kistner, R.W.; C.T. Griffiths. and J.M. Craig. 1965. Use of progestational agents in the management of endometrial cancer. *Cancer* 18: 1563 - 1579.
- Laragh, J.H.; J.E. Sealy.; J.G.G. Ledingham. and M.A. Newton. 1967. Oral contraceptives, renin, aldosterone, and high blood pressure. *JAMA.* 201: 98 -102.
- Leiman, G. 1972. Depo-medroxyprogesteron acetate as a contraceptive agent: its effect on weight and blood pressure. *Am. J. Obstet.* 144: 97 - 102.
- Lewis, J. 1948. *A Textbook of Histology.* 1 st Ed. The SKRIPSI Blakiston Company. Philadelphia. p 214. Rengasari Medroksi progesteron Asetat. Ari Roseno

- Meyer, P. 1974. The role of renin angiotensin system in the patogenesis of high blood pressure. In. J.F. Goodwin, ed. Progress in Cardiology Vol. 3. Lea and Febiger. Philadelphia. p 194 - 199.
- Milnor, W.R. 1980. Cardiovascular system. In V.B. Mountcastle, ed. Medical Physiology. 14 th Ed. The C.V. Mosby Company. St. Louis, Toronto, London. p 951 - 954.
- Nelson, S.I. 1970. Vascular lesions in woman taking oral contraceptives. Arch. Path. 89: 1 - 8.
- Rosenfield, A.G. 1974. Injectable long-acting progestogen contraception: a neglected modality. Am. J. Obstet. Gynecol. 120: 537 - 546.
- Rudel, H.W.; F.A. Kincl. and M.R. Hezl. 1973. Birth Control, Contraception and Abortion. 1 st Ed. The Macmillan Company. New York. and Collies-Macmillan Publisher, London. p 141 - 142.
- Sarmanu, 1982. Pengaruh Depo Provera pada Ovarium dan Uterus Tikus Putih (Rattus norvegicus). Tesis. Fakultas Pasca Sarjana Institut Pertanian Bogor. hal. 23 - 41.
- Sastrosupadi, A. 1979. Statistik Percobaan. Jilid I. Lembaga Penelitian Tanaman Industri Malang. hal. 28 - 34.
- Schwallie, P.C. and Assenzo, J.R. 1973. Contraceptive use-efficacy study utilizing medroxyprogesterone acetate administered as an intramuscular injection once every 90 days. Fertil. Steril. 24: 331.
- Simon, S.; M. Schiffer.; S.M. Glick. and E. Schwardz. 1967. Effect of medroxyprogesteron acetate upon stimulate release of growth hormon in men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 27: 1633 - 1636.
- Singodimedjo, P. 1977. Perubahan dinding arteri pada tikus betina setelah pemberian injeksi obat kontrasepsi Depo Provera. Laporan Penelitian. Lembaga Penelitian Universitas Gajah Mada. Yogyakarta. hal. 15-19.
- Slaunwhite, W.R.J. and A.A. Sanberg. 1964. Disposition of radioactive 17 -hydroxyprogesteron, 6 -methyl- 17 acetoxypogesteron and 6 -methylprednisolone in human subyects. J. Clinic. Endocrinol. Metab. 21: 753 - 764.

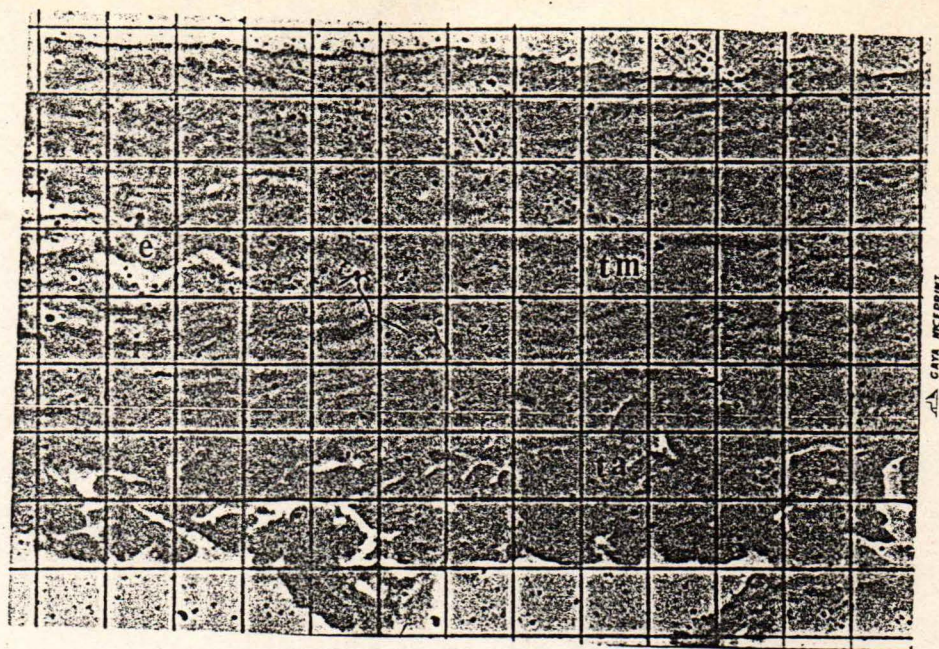
- Slaunwhite, W.R.J. and A.A. Sanberg. 1964. Disposition of radioactive 17α -hydroxyprogesteron, 6α -methyl- 17 acetoxyprogesteron and 6α -methylprednisolone in human subjects. *J. Clinic. Endocrinol. Metab.* 21: 753 - 764.
- Smith, J.P.; F. Rutledge. and S.W. Soffar. 1966. Progestin in the treatment of patient with endometrial adenocarcinoma. *Am. J. Obstet. and Gynecol.* 94: 977 - 984.
- Soebroto. 1976. Depo Provera sebagai penunjang untuk pengendalian kesuburan wanita. *Warta Kontrasepsi.* 4: 20 - 25.
- Turner, C.C. and J.T. Bagnara. 1976. *General Endocrinology.* 6 th Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. p 516 - 519.
- Vecchio, T.J. 1976. Long acting injectable contraceptive. In M.H. Briggs. and G.A. Cristie, ed. *Advances in Steroid Biochemistry and Pharmacology.* Vol. 5. Academic Press. London. p 1 - 8.
- Wolinsky, H. 1970. Response of rat aortic media to hypertension. *Cir. Res.* 26: 507 - 520.
- Wolinsky, H. 1972. Effects of estrogen and progestogen treatment on the response of the aorta of male rats to hypertension. *Cir. Res.* 30: 341 - 348.
- Wright, G.P. 1961. *Introduction to Pathology.* 9 th Ed. Longmans. London. p 429 - 430.
- Willy, R.A. 1950. *The Principles of Pathology.* 1 st Ed. Butter Worth and Company/ publisher L.T.D. England. and The C.V. Mosby Co. St. Louis Mo. U.S.A. p 351.
- Zarnatu, J.; E.R. Wray. and J.W. Goldzieher. 1966. Fertility control with long-acting injectable steroids. *Obst. and Gynec.* 28: 513 - 515.



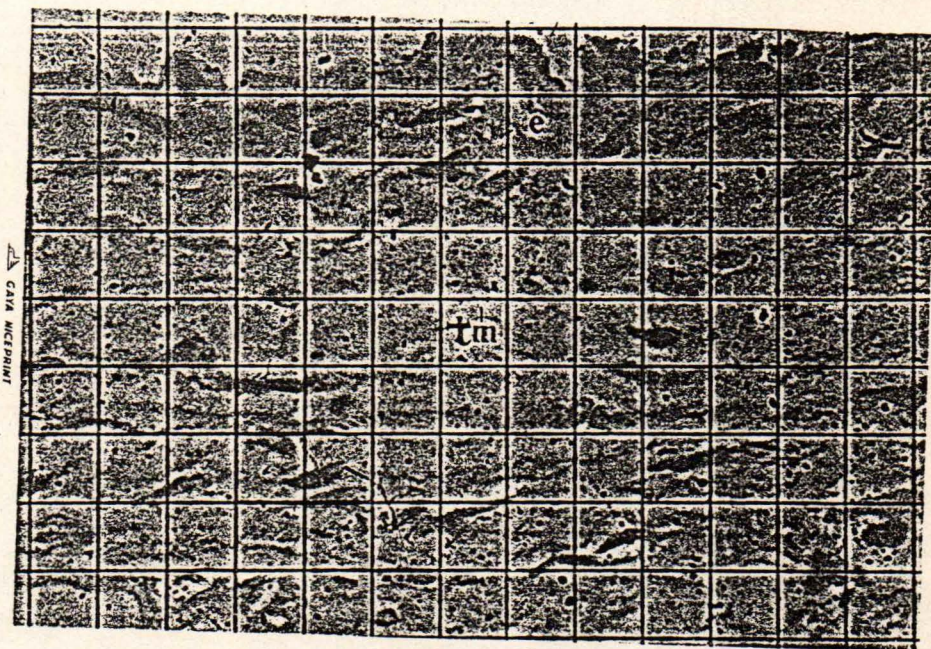
Gambar 6. Potongan melintang aorta thoracalis tikus putih betina (*Rattus norvegicus*), sebagai hewan kontrol, pada pewarnaan H.E(400X). i:inti sel otot polos; e:sabut elastis; tm:tunika media; ta:tunika adventitia.



Gambar 7. Potongan melintang aorta thoracalis tikus putih betina (*Rattus norvegicus*), dengan perlakuan 4 mg Medroksiprogesteron Asetat, pada pewarnaan H.E(400 X). i:inti sel otot polos; e: sabut elastis; tm:tunika media; ta:tunika adventitia.



Gambar 8. Potongan melintang aorta thoracalis tikus putih betina (Rattus norvegicus), dengan perlakuan 8 mg Medroksiprogesteron Asetat, pada pewarnaan H.E (400 X). i:inti sel otot polos; e:sabut elastis; tm:tunika media; ta:tunika adventitia.



Gambar 9. Potongan melintang aorta thoracalis tikus putih betina (Rattus norvegicus), dengan perlakuan 12 mg Medroksiprogesteron Asetat, pada pewarnaan H.E.(400 X). i:inti sel otot polos; e:sabut elastis; tm:tunika media;

Lampiran 1. Hasil pengukuran ketebalan tunika media aorta thoracalis pada kelima lingkaran aorta.

No. Tikus		Ketebalan tunika media (mikron)					Rata-rata
		1	2	3	4	5	
Kontrol	1.	41,25	41,25	42,5	43,75	43,75	42,5
	2.	41,25	40	36,25	38,75	37,5	38,75
	3.	32,5	36,25	35	33,75	37,5	35
	4.	45	43,75	42,5	46,25	47,5	45
	5.	42,5	40	45	43,75	41,25	42,5
	6.	36,25	37,5	42,5	42,5	41,25	40
	7.	41,25	41,25	41,25	41,25	41,25	41,25
	8.	40	38,75	41,25	41,25	38,75	40
	9.	32,5	30	33,75	28,75	31,25	31,25
	10.	43,75	43,75	41,25	45	45	43,75
4 mg	1.	50	51,25	47,5	46,25	48,75	48,75
	2.	45	45	43,75	43,75	47,5	45
	3.	38,75	40	36,25	35	37,5	37,5
	4.	51,25	52,5	48,75	47,5	50	50
	5.	43,75	41,25	46,25	50	50	46,25
	6.	47,5	48,75	48,75	45	47,5	47,5
	7.	37,5	37,5	41,25	36,25	41,25	38,75
	8.	52,5	50	56,25	57,5	58,75	55
	9.	50	51,25	48,75	53,75	52,5	51,25
	10.	40	45	42,5	38,75	46,25	42,5

Lampiran 2. lanjutan lampiran 1.

No. Tikus		Ketebalan tunika media (mikron)					Rata-rata
		1	2	3	4	5	
8 mg	1.	52,5	52,5	51,25	48,75	51,25	51,25
	2.	61,25	61,25	61,25	61,25	61,25	61,25
	3.	37,5	40	38,75	41,25	36,25	38,75
	4.	55	53,75	56,25	52,5	57,5	55
	5.	47,5	47,5	50	51,25	47,5	48,75
	6.	60	57,5	56,25	56,25	57,5	57,5
	7.	42,5	41,25	45	46,25	43,75	43,75
	8.	48,75	48,75	48,75	50	47,5	48,75
	9.	47,5	46,25	45	46,25	46,25	46,25
	10.	48,75	50	47,5	48,75	48,75	48,75
12 mg	1.	63,75	60	58,75	62,5	61,25	61,25
	2.	62,5	61,25	62,5	66,25	66,25	63,75
	3.	46,25	46,25	46,25	46,25	46,25	46,25
	4.	55	56,25	52,5	51,25	53,75	53,75
	5.	58,75	58,75	58,75	58,75	58,75	58,75
	6.	57,5	57,5	61,25	61,25	62,5	60
	7.	50	48,75	47,5	48,75	48,75	48,75
	8.	52,5	50	48,75	52,5	52,5	51,25
	9.	47,5	48,75	46,25	45	50	47,5
	10.	58,75	58,75	58,75	57,5	60	58,75

Lampiran 3. Ketebalan tunika media aorta thoracalis setelah pemberian Depo Provera pada tikus betina spesies Rattus norvegicus strain Wistar.

Tikus	Dosis pemberian Depo Provera (mg/ekor)				
	0	4	8	12	
1	42,5	48,75	51,25	61,25	
2	38,75	45	61,25	63,75	
3	35	37,5	38,75	46,25	
4.	45	50	55	53,75	
5.	42,5	46,25	48,75	58,75	
6	40	47,5	57,5	60	
7	41,25	38,75	43,75	48,75	
8	40	55	48,75	51,25	
9	31,25	51,25	46,25	47,5	
10	43,75	42,5	48,75	58,75	
Jumlah	400	462,5	500	550	1912,5
Rata-rata	40	46,25	50	55	
SD	4,37	3,23	7,22	7,01	

$$JK \text{ total} = 42,5^2 + 38,75^2 + \dots + 58,75^2 - \frac{1912,5^2}{40}$$

$$= 93828,13 - 91441,41 = 2386,72$$

$$JK \text{ perlakuan} = \frac{400^2 + 462,5^2 + 500^2}{10} - \frac{1912,5^2}{40}$$

$$= 92640,63 - 91441,41 = 1199,22$$

$$JK \text{ acak} = JK \text{ total} - JK \text{ perlakuan}$$

$$= 2386,72 - 1199,22 = 1187,5$$

Lampiran 4. Sidik ragam ketebalan tunika media aorta thoracalis tikus betina spesies Rattus norvegicus strain Wistar setelah pemberian Depo Provera.

SK	db	JK	KT	F hitung	F tabel	
					0,05	0,01
Perlakuan	3	1199,22	399,74	12,12	2,86	4,38
Acak	36	1187,5	32,99			
Jumlah	39	2386,72				

Keterangan :

db perlakuan (derajat bebas perlakuan)

$$= 4 - 1 = 3$$

db acak = 4 (10 - 1) = 36

KT perlakuan (Kwadrat tengah perlakuan)

$$= 1199,22 : 3 = 399,74$$

KT acak (Kwadrat tengah acak)

$$= 1187,5 : 36 = 32,99$$

F hitung = KT perlakuan : KT acak

$$= 399,74 : 32,99 = 12,12$$

SK : Sumber Keragaman.

Kesimpulan : oleh karena F hitung > F tabel 0,01 maka

H_0 ditolak dan menerima H_1 . Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan yang sangat nyata diantara perlakuan tersebut, sekurang-kurangnya satu pasang perlakuan. Untuk menentukan perlakuan mana yang berbeda sangat nyata tersebut maka perlu dilakukan uji Beda Nyata Terkecil (BNT).

Lampiran 5. Uji BNT ketebalan tunika media aorta thoracalis tikus betina spesies Rattus norvegicus strain Wistar setelah diberi Medroksiprogesteron Asetat

Rata-rata ketebalan tunika media	\bar{X}_I	\bar{X}_{II}	\bar{X}_{III}	\bar{X}_{IV}	Notasi* BNT
	40	46,25	50	55	
\bar{X}_I 40	-	6,25**	10**	15**	a
\bar{X}_{II} 46,25		-	3,75	8,75**	bc
\bar{X}_{III} 50			-	5	cd
\bar{X}_{IV} 55				-	d
BNT 5% = 5,21			BNT 1% = 6,987.		

Keterangan : * Huruf yang sama pada baris yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat nyata.

** berarti berbeda sangat nyata untuk tingkat kepercayaan 1% ($P < 0,01$).

$$\text{BNT 5\%} = t_{5\%} (\text{db acak}) \times \sqrt{\frac{2 \times \text{KT acak}}{\text{ulangan}}}$$

$$= 2,028 \times \sqrt{\frac{2 \times 32,99}{10}} = 5,21.$$

$$\text{BNT 1\%} = t_{1\%} (\text{db acak}) \times \sqrt{\frac{2 \times \text{KT acak}}{\text{ulangan}}}$$

$$= 2,720 \times 2,569 = 6,987.$$

Lampiran 6. Berat badan tikus pada awal percobaan (g).

Nomer tikus	Kelompok tikus			
	1	2	3	4
1	143,6	132,5	144,8	132,2
2	135,4	138	132,7	140,5
3	130,3	134,5	133,3	131,9
4	128,2	130,5	140,6	139,5
5	149	141	135,5	142,4
6	133,3	130	133,7	139,5
7	130,6	136,9	134,1	130
8	134,8	135,6	132,8	133,5
9	146,1	137	138	142,5
10	138,2	130,2	140,2	138,3
Jumlah	1369,5	1346,2	1365,7	1370,3
Rata-rata	136,95	134,62	136,57	137,03
SD	7,12	3,75	4,14	4,67

$$\begin{aligned} \text{JK total} &= 143,6^2 + 135,4^2 + \dots + 138,3^2 - \frac{5451,7^2}{40} \\ &= 743997,51 - 743025,82 = 971,69. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{JK perlakuan} &= \frac{1369,5^2 + 1346,2^2 + 1365,7^2 + 1370,3^2}{10} \\ &\quad - \frac{5451,7^2}{40} \\ &= 743064,33 - 743025,82 = 38,51. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{JK acak} &= \text{JK total} - \text{JK perlakuan} \\ &= 933,18. \end{aligned}$$

Lampiran 7. Sidik ragam berat badan tikus.

SK	db	JK	KT	F hitung	F tabel	
					0,05	0,01
Perlakuan	3	38,51	12,84	0,49	2,86	4,38
Acak	36	933,18	25,92			
Jumlah	39					

Kesimpulan: karena F hitung lebih kecil dari pada F 5% maka tidak terdapat perbedaan yang nyata diantara keempat kelompok tersebut. Hal ini juga berarti menerima H_0 yaitu: berat badan tikus-tikus yang berada pada keempat kelompok tersebut adalah seragam.

Lampiran 8.

DAFTAR : F

Values of n_1 , the number of degrees of freedom of the variance.

	1		2		③		4	
	P=0,05	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01	0,05	0,01
1	161	4.052	2.00	4.999	2.16	5.403	2.25	5.625
2	18.51	98.49	19.00	99.01	19.16	99.17	19.25	99.25
3	10.13	34.12	9.55	30.81	9.28	29.16	9.12	28.71
4	7.71	21.20	6.94	18.00	6.59	16.69	6.39	15.98
5	6.61	16.26	5.79	13.27	5.41	12.06	5.19	11.39
6	5.99	13.74	5.11	10.92	4.76	9.78	4.53	9.15
7	5.59	12.25	5.74	9.55	4.35	8.45	4.12	7.65
8	5.32	11.26	4.46	8.65	4.07	7.59	3.81	7.01
9	5.12	10.56	4.26	8.02	3.86	6.99	3.63	6.42
10	4.96	10.04	4.10	7.56	3.71	6.55	3.48	5.99
11	4.81	9.65	3.98	7.20	3.59	6.22	3.36	5.67
12	4.75	9.33	3.88	6.93	3.49	5.95	3.26	5.41
13	4.67	9.07	3.80	6.70	3.41	5.74	3.18	5.20
14	4.60	8.86	3.74	6.51	3.34	5.56	3.11	5.03
15	4.54	8.68	3.68	6.36	3.29	5.42	3.06	4.89
16	4.49	8.53	3.63	6.23	3.24	5.20	3.01	4.70
17	4.45	8.30	3.59	6.11	3.20	5.18	2.96	4.67
18	4.41	8.28	3.55	6.01	3.16	5.09	2.93	4.58
19	4.38	8.18	3.52	5.93	3.13	5.01	2.90	4.50
20	4.35	8.10	3.49	5.85	3.10	4.94	2.87	4.43
21	4.32	8.02	3.47	5.78	3.07	4.87	2.84	4.37
22	4.30	7.94	3.44	5.72	3.05	4.82	2.82	4.31
23	4.28	7.88	3.42	5.66	3.03	4.76	2.80	4.26
24	4.26	7.82	3.41	5.61	3.01	4.72	2.76	4.22
25	4.24	7.77	3.38	5.57	2.99	4.68	2.76	4.18
26	4.22	7.72	3.37	5.53	2.98	4.64	2.74	4.14
27	4.21	7.68	3.35	5.49	2.96	4.60	2.73	4.11
28	4.20	7.64	3.34	5.45	2.95	4.57	2.71	4.07
29	4.18	7.60	3.33	5.42	2.93	4.54	2.70	4.04
30	4.17	7.56	3.32	5.39	2.92	4.51	2.69	4.02
32	4.15	7.50	3.30	5.34	2.90	4.46	2.67	3.97
34	4.13	7.44	3.28	5.29	2.88	4.42	2.65	3.93
38	4.10	7.35	3.25	5.21	2.85	4.34	2.62	3.86
42	4.07	7.27	3.22	5.15	2.83	4.29	2.59	3.80
46	4.05	7.21	3.20	5.10	2.81	4.24	2.57	3.76
50	4.03	7.17	3.18	5.06	2.79	4.20	2.56	3.72
100	3.94	6.90	3.09	4.82	2.70	3.98	2.46	3.51
1000	3.85	6.66	3.00	4.62	2.61	3.80	2.38	3.34
∞	3.84	6.64	2.19	4.60	2.60	3.78	2.37	3.32

Statistical Methods oleh Snedecor, 1937 dititip oleh Sastrosoepadi.

Lampiran 9.

DAFTAR : t.

n (no. of degrees of freedom)	t		n (no. of degrees of freedom)	t		n (no. of degrees of freedom)	t	
	95%	99%		95%	99%		95%	99%
1	12.706	63.657	23	2.069	2.087	56	2.003	2.667
2	4.303	9.925	24	2.064	2.797	58	2.001	2.663
3	3.182	5.841	25	2.060	2.787	60	2.000	2.660
4	2.776	4.604	26	2.056	2.779	62	1.999	2.658
5	2.571	4.032	27	2.052	2.771	64	1.998	2.655
6	2.447	3.707	28	2.048	2.763	65	1.997	2.653
7	2.365	3.449	29	2.045	2.756	66	1.996	2.652
8	2.306	3.355	30	2.042	2.750	68	1.995	2.650
9	2.262	3.250	32	2.037	2.738	70	1.994	2.645
10	2.228	3.169	34	2.032	2.728	72	1.993	2.646
11	2.201	3.106	35	2.030	2.724	74	1.992	2.644
12	2.179	3.055	36	2.028	2.720	75	1.992	2.642
13	2.160	3.012	38	2.024	2.712	78	1.990	2.640
14	2.145	2.977	40	2.021	2.704	80	1.989	2.639
16	2.120	2.921	42	2.018	2.698	82	1.988	2.637
17	2.110	2.898	44	2.015	2.692	84	1.987	2.635
18	2.101	2.878	45	2.014	2.689	86	1.987	2.634
19	2.093	2.861	48	2.010	2.682	88	1.986	2.632
20	2.086	2.845	50	2.008	2.678	90	1.986	2.631
21	2.080	2.831	52	2.006	2.674	92	1.986	2.630
22	2.074	2.819	54	2.005	2.670	96	1.984	2.627
			55	2.004	2.668	100	1.982	2.625

Biometrika Vol. XXIII Part. I. April, 1943 dikutip oleh Sastrosupadi,
1979.

