

DISERTASI

**PENGHAMBATAN PENYUSUTAN TULANG ALVEOL  
DAERAH BEKAS CABUT OLEH KALSITONIN,  
DITAMBAH KALSIUM, DAN VITAMIN C**

(Suatu Uji Klinis Pada Wanita Pascamenopause)



**SRI KENTJANANINGSIH**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA  
1997**

**PENGHAMBATAN PENYUSUTAN TULANG ALVEOL  
DAERAH BEKAS CABUT OLEH KALSITONIN,  
DITAMBAH KALSIUM, DAN VITAMIN C**

**(Suatu Uji Klinis Pada Wanita Pascamenopause)**

**DISERTASI**

*Untuk memperoleh Gelar Doktor  
dalam Ilmu Kedokteran pada  
Program Pasca Universitas Airlangga  
dibawah pimpinan Rektor Universitas Airlangga*

**Prof. H. Bambang Rahino Setokoesoemo, dr.**

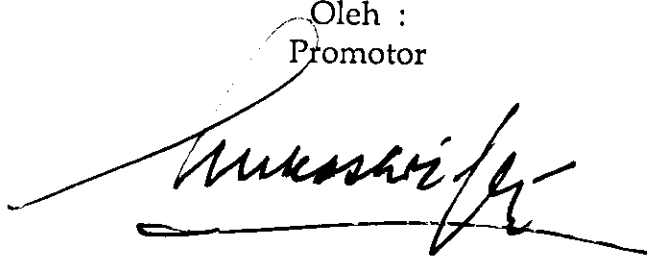
**Untuk dipertahankan di hadapan  
Rapat Terbuka Senat Universitas Airlangga**

Oleh :  
**SRI KENTJANANINGSIH**  
NIM. 099111063 D

## Lembar Pengesahan

Disertasi ini telah disetujui  
Tanggal 16 Juni 1997

Oleh :  
Promotor

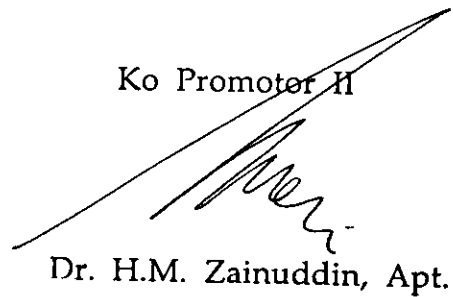


Prof. Dr. Lukas Widyanto, dr.

Ko. Promotor I

Prof. R. Hartono, drg. FADI

Ko Promotor II



Dr. H.M. Zainuddin, Apt.

Telah diuji pada ujian tertutup  
Tanggal 19 Pebruari 1997

---

PANITIA PENGUJI DISERTASI

KETUA : Prof. H. Bambang Rahino Setokoesoemo, dr.  
Anggota : Prof. Dr. H. Moch. Soebagio Singgih, dr.  
Prof. Dr. Lukas Widyanto, dr.  
Prof. H. R. Hartono, drg., FADI.  
Dr. R. Sudarto Wirjokoesoemo, drg.  
Dr. H. Zainuddin, Apt.

Ditetapkan dengan surat Keputusan  
Rektor Universitas Airlangga  
Nomer : 1099/JO3/PP/1997  
Tanggal 26 Pebruari 1997

## UCAPAN TERIMA KASIH

Rasa syukur yang mendalam saya pujiikan kepada Allah yang Maha Penyayang, yang memberkati dan memelihara saya, hingga satu pekerjaan panjang dapat saya selesaikan.

Tak terlupakan banyaknya bantuan yang saya terima selama ini. Untuk itu saya menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

Pemerintah Republik Indonesia, yang melalui Tim Manajemen Program Doktor, telah memberikan bantuan biaya pendidikan dan penelitian selama tiga semester.

Prof. H. Bambang Rahino S.,dr., selaku Rektor Universitas Airlangga, dan Prof. Dr. Soedarso Djojonegoro, dr., mantan Rektor Universitas Airlangga, yang memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti program ini.

Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga Surabaya beserta staf, yang telah mengurus saya selama mengikuti program ini

Prof. Dr. Lukas Widyanto, dr. sebagai promotor, yang membantu dalam segi ilmiah maupun tehnik dalam kegiatan ini.

Prof. H. R. Hartono, drg., FADI sebagai ko promotor I, yang memberikan arahan dalam kegiatan ini.

Dr. H. M. Zainuddin, Apt. sebagai ko promotor II yang memberikan saran-saran dalam penyusunan disertasi ini.

Para dosen antara lain Prof. Abdulgani, SH; Prof. H. Bambang Rahino S., dr; Prof. H. Moch. Soebagio Singgih dr; Prof. Atasiati Idajadi, dr; Prof. Noor Rachman,dr; Prof. WT. Maramis, dr; Prof. Dr. HJ. Glinka; Prof. Soeprpto, dr, Dr. Maria, drg; dr. Fuad Amsyari, MPH, PhD; dr. Siti Pariani, MS,MSc,PhD; Dr. H.M. Zainuddin, Apt; dr. A. Sudana Wijaya yang telah meluaskan wawasan saya.

Drs. H. Soerono Martorahardjo, mantan Rektor IKIP Surabaya; Dekan FPMIPA; dan Ketua Jurusan Pendidikan Biologi FPMIPA IKIP Surabaya, yang telah memberi ijin kepada saya untuk mengikuti pendidikan ini. Atas persetujuan Rektor, IKIP telah membantu dana.

Tim penguji usulan yang juga menguji disertasi ini yang selain ketiga pembimbing, juga melibatkan Prof.Dr. H.M. Ismadi, dr.; Prof. H.Moch. Soebagio Singgih, dr; Prof. H. Bambang Rahino Setokoesoemo, dr.; dan Dr. R. Sudarto Wirjokusumo, drg., yang telah memberikan masukan-masukan dan rekomendasi yang penting bagi pelaksanaan penelitian dan bagi penyusunan disertasi ini.

Para Ibu anggota sampel, kesediaannya diamati sungguh merupakan hal yang amat berharga bagi terlaksananya penelitian ini. Sambutan mereka mampu memelihara semangat kerja saya.

Sandoz Pharma AG. Basel yang memberi preparat hormon yang merupakan bahan utama dalam penelitian ini.

Kepala Kantor Bea dan Cukai Bandara Juanda Surabaya beserta staf, yang telah membantu saya dalam mengeluarkan kiriman preparat hormon dari bandara.

Kepala Dinas Kesehatan Kota Surabaya, dan dr. Wibowo Budiono selaku Kepala Puskesmas Tambakrejo, yang mengizinkan saya mencari anggota sampel di wilayah kerjanya. Demikian juga para sejawat di Puskesmas Tambakrejo yang menerima baik kehadiran saya di lingkungan kerjanya.

Kepala Bagian Radiologi, Kepala Bagian Bedah Mulut FKG Unair, Kepala RSUD Dr. Soetomo Kepala UPF Patologi Klinik, dan Kepala UPF Radiologi RSUD Dr. Soetomo, yang mengizinkan dan memberi keringanan biaya pemeriksaan para anggota sampel di bagian tersebut.

Dr. Soenarto, selaku Kepala Bagian Bedah Kepala dan Leher RSUD Dr. Soetomo, yang mengizinkan dan membantu saya untuk mendapatkan fragmen rahang-rahang pasien.

Ir. Bambang, selaku Kepala Balai Pengawas Fasilitas Kesehatan se Jawa Timur, yang mengizinkan saya ikut menggunakan densitometer.

Seluruh karyawan Bagian Administrasi Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga yang telah membantu saya dalam urusan administrasi.

Sdri. Tin di bagian Radiologi FKG; Sdr. Maison di bagian Radiologi RSUD Dr. Soetomo, ibu Seneng di bagian Patologi Klinik, yang memprioritaskan pemeriksaan para anggota sampel sehingga mereka dilayani tanpa antri.

Para sejawat yang membantu dalam berbagai hal, membuat saya enggan gagal dalam menjalankan tugas.

Kepada para guru saya mulai tingkat TK hingga Perguruan Tinggi, karena jasa beliau juga saya dapat mencapai pendidikan tinggi ini.

Kepada alm. ayah (Hyonosuwito) dan ibu (Yuniani) saya, yang dengan kesederhanaannya mendidik dan mengarahkan saya untuk mengenyam pendidikan tinggi serta ulet dalam menjalani hidup ini. Dalam usia 85 tahun beliau memang sulit memahami kegiatan saya. Kepada kakak-kakak saya, yang cukup memperhatikan kami sekeluarga. Demikian pula Vincentia Suciati, anak semata wayang. Keberadaannya menjadi pendorong saya untuk menjalani hidup ini. Pengertiannya dan usahanya untuk mandiri membangkitkan rasa malu gagal bagi saya.

## RINGKASAN

Penelitian ini mengamati pengaruh pemberian kalsitonin, ditambah kalsium dan vitamin C dalam menghambat penyusutan tulang alveol pasca pencabutan. Penyusutan ini diukur dari besarnya selisih ketebalan dan selisih kepadatan tulang alveol pada keadaan awal dan 6 bulan setelah pencabutan.

Suatu uji klinis melibatkan 33 wanita pascamenopause sehat yang mencabutkan salah satu geraham bawahnya. Mereka terbagi secara acak dalam 3 kelompok, yaitu 2 kelompok uji dan 1 kelompok kontrol. Perlakuan berupa penyemprotan Miacalcic 200 IU ke dalam rongga hidung, memberi kalsium laktat 500 mg dan vitamin C 100 mg untuk diminum masing-masing 1 tablet sehari. Perlakuan diberikan selama 3 bulan, dengan frekuensi sekali sehari berturut-turut selama 10 hari dalam sebulan. Kelompok uji 1 mulai diberi perlakuan 3 bulan setelah pencabutan; sedang kelompok uji 2 diberi perlakuan segera setelah pencabutan. Data yang dibandingkan berupa selisih ketebalan dan selisih kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut, serta selisih kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari ketiga kelompok. Tebal bukolingual diukur pada model gips; sedang kepadatan diukur secara tak langsung dari derajat kehitaman film dari foto rontgen dengan bantuan densitometer. Selain itu dilihat juga ada tidaknya perubahan kadar alkalin fosfatase

Ternyata perlakuan ini berhasil menghambat penyusutan ketebalan maupun kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut ( $p < 0.05$ ); bahkan berhasil sedikit meningkatkan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut. Peningkatan kepadatan ini lebih banyak terjadi jika perlakuan diberikan lebih awal.

Bertambahnya kepadatan ini terjadi karena osteoklas mengerut dan kalsitonin diduga menyebabkan (1) merangsang produksi represor bagi transkripsi gen-gen pengatur enzim-enzim osteoklas, dan (2) merangsang transkripsi gen-gen pengatur enzim-enzim osteoblas.

Penelitian ini juga membuktikan penyusutan kepadatan tulang alveol pasca pencabutan terbanyak terjadi selama 3 bulan pertama. Selain itu perlakuan ini tidak menimbulkan efek sampingan.

Manfaat praktis dari hasil penelitian ini adalah ditemukan cara fisiologis menghambat penyusutan tulang alveol pasca pencabutan, sehingga retensi geligi tiruan dapat dipertahankan lebih lama.



## ABSTRACT

**Key words:** alveolar bone resorption-calcitonin combination postmenopause

Enormous alveolar bone resorption which follows tooth extraction particularly in postmenopausal women, disturbs denture retention. It is proved to happen in the first three months, but it can be reduced physiologically by giving combination of calcitonin, calcium and vitamin C. Administration of this combination earlier will give a better result.

A randomized clinical trial was done to 33 healthy postmenopausal women divided into 3 groups. Miacalcic nasal spray combined with 500 mg calcium lactate and 100 mg ascorbic acid was given to both experimental groups with the same frequency at a different schedule. Placebo was not used, because the women were treated individually. There was a significant difference in alveolar bone thickness reduction, between the control group and the experimental groups. A significant difference of alveolar bone density reduction occurred between the second experimental group and the control group. Furthermore, looking at the matured alveolar bone, there was a slight increased density. Exactly it was caused by the shrinkage of the active-osteoclasts. Beside of that, it looks like that cAMP indirectly (1) stimulates the cytokinesis of the passive osteoclast into some mononuclear cells, (2) stimulates the repressor production of osteoclast-enzymes genes transcription; and (3) stimulates the osteoblast enzymes genes transcription, which then causes some changes in the cells.

The decreased alkaline phosphatase concentration which occurred only in control group showed that this treatment increased osteoblastic activity in the experimental groups; but this concentration was still within normal limits.

No side effects were noticed because of the administration of this combination.

## DAFTAR ISI

	Hal:
Daftar Isi .....	i
Daftar Singkatan .....	iv
Daftar Tabel .....	v
Daftar Gambar .....	vi
Daftar lampiran .....	vii
<b>Bab 1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar belakang masalah .....	1
1.2 Rumusan masalah .....	4
1.3 Batasan masalah .....	5
1.4 Tujuan penelitian .....	5
1.5 Manfaat peneltian .....	6
<b>Bab 2. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
2.1 Tulang Alveol .....	7
2.1.1 Sel-sel .....	7
2.1.2 Matriks organik tulang .....	9
2.1.3 Bahan anorganik .....	9
2.2 Penyembuhan dan Penyusutan Tulang Alveol .....	10
2.2.1 Penyembuhan luka bekas cabut .....	10
2.2.2 Penyusutan tulang alveol daerah bekas cabut .....	11
2.3 Faktor-faktor yang Berpengaruh Pada Deposisi dan Resorpsi Tulang .....	13
2.3.1 Kesehatan umum .....	13
2.3.2 Keadaan lokal .....	14
2.3.3 Jumlah komposisi makanan .....	14
2.3.4 Pemakaian obat-obatan .....	20
2.3.5 Berfungsinya suatu bagian tulang alveol .....	20
2.3.6 Kadar PTH .....	21
2.3.7 Kadar estrogen dan testosteron .....	21
2.3.8 Kadar kalsitonin .....	22
2.4 Menopause .....	23
2.5 Kalsitonin .....	23
2.5.1 Sekresi kalsitonin .....	23
2.5.2 Kerja kalsitonin dan pengaruhnya .....	24
2.5.3 Macam-macam preparat kalsitonin .....	25
2.5.4 Cara pemberian dan dosis kasitonin .....	26
2.5.5 Metabolisme kalsitonin .....	26

	Hal:
2.5.6 Pengaruh samping kalsitonin .....	27
2.5.7 Penggunaan kalsitonin.....	27
2.5.8 Penelitian manfaat penggunaan kalsitonin.....	28
<b>Bab 3. KERANGKA KONSEPTUAL dan HIPOTESIS .....</b>	<b>30</b>
3.1 Kerangka Konseptual.....	30
3.1.1 Proses penyusunan tulang alveol daerah bekas cabut .....	30
3.1.2 Kerja kalsitonin pada osteoklas .....	31
3.2 Hipotesis Konseptual.....	32
3.2.1 Hipotesis kerja 1a-2b .....	33
<b>Bab 4. METODOLOGI .....</b>	<b>34</b>
4.1 Rancangan Penelitian .....	34
4.2 Populasi Sampel dan Besar Sampel .....	35
4.3 Materi Penelitian .....	36
4.4 Pelaksanaan Penelitian .....	37
4.5 Bahan, Kasshihan, dan pemberiannya .....	38
4.6 Peralatan, Kesahihan dan Keterandalan.....	39
4.7 Lokasi dan Waktu penelitian.....	40
4.8 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data .....	41
4.8.1 Pembuatan dan penyimpanan foto .....	41
4.8.2 Persiapan pemeriksaan darah, urine dan foto vertebrae. ....	43
4.8.3 Pengukuran tebal bukolingual.....	44
4.9. Tehnik Analisis Data .....	45
<b>Bab 5. HASIL PENELITIAN dan ANALISIS DATA.....</b>	<b>46</b>
5.1 Hasil Penelitian - Deskripsi Sampel.....	46
5.2 Penyajian dan Hasil Analisis Data .....	46
5.2.1 Uji normalitas data.....	46
5.2.2 Pengaruh perlakuan terhadap penyusutan ketebalan tulang alveol daerah bekas cabut 6 bulan setelah pencabutan.....	46
5.2.3 Pengaruh perlakuan terhadap penyusutan kepadatan tulang aveol daerah bekas cabut 6 bulan setelah pencabutan.....	48
5.2.4 Kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut setiap 3 bulan selama setahun dari kelompok kontrol.....	49
5.2.5 Kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut setiap 3 bulan selama setahun dari kelompok uji 1 .....	50

	Hal
5.2.6 Kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut setiap 3 bulan selama setahun dari kelompok uji 2.....	51
5.2.7 Pengaruh perlakuan terhadap penyusutan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut 6 bulan setelah pencabutan .....	52
5.2.8 Kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut setiap 3 bulan selama setahun dari kelompok kontrol .....	54
5.2.9 Kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut setiap 3 bulan selama setahun dari kelompok uji 1 .....	55
5.2.10 Kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut setiap 3 bulan selama setahun dari kelompok uji 2 .....	55
5.2.11 Pengaruh perlakuan pada perubahan kadar alkalin fosfatase selama 6 bulan setelah pencabutan dari masing-masing kelompok .....	57
 Bab 6. PEMBAHASAN .....	 59
 Bab 7. SIMPULAN dan SARAN .....	 67
7.1. Simpulan .....	67
7.2. Saran .....	67
 KEPUSTAKAAN .....	 69
 LAMPIRAN .....	 73

## DAFTAR SINGKATAN

No.	Singkatan	Keterangan
1.	sTbK.6	selisih ketebalan tulang alveol daerah bekas cabut dari kelompok kontrol setelah 6 bulan pencabutan
2.	sTbU1.6, sTbU2.6	selisih ketebalan tulang aveol daerah bekas cabut dari kelompok Uji 1, atau kelompok uji 2 setelah 6 bulan pencabutan
3.	sPSK.6	selisih kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dari kelompok kontrol setelah 6 bulan pencabutan
4.	sPSU1.6, sPSU2.6	selisih kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dari kelompok uji 1, atau kelompok uji 2 setelah 6 bulan pencabutan
5.	sPLK.6	selisih kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari kelompok kontrol setelah 6 bulan pencabutan.
6.	sPLU1.6, sPLU2.6	selisih kepadatan tulang alveol di luar daerah sPLU2.6 bekas cabut dari kelompok uji 1 atau kelompok uji 2 setelah 6 bulan pencabutan
7.	AFK0, AFK.6	kadar alkalin fosfatase dari kelompok kontrol pada keadaan AFK. 6 awal, atau setelah 6 bulan pencabutan
8.	AFU1.6, AFU2.6	kadar alkalin fosfatase dari kelompok uji 1, atau kelompok uji 2 setelah 6 bulan pencabutan
9.	Koef. Var.	Koefisien variasi

## DAFTAR TABEL

No.	N a m a    T a b e l	Hal.
5.1	Selisih ketebalan tulang alveol daerah bekas cabut pada keadaan awal dan enam bulan setelah pencabutan dari ketiga kelompok	47
5.2	Selisih kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut pada awal dan 6 bulan setelah pencabutan dari ketiga kelompok	48
5.3	Kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun dari anggota kelompok kontrol	49
5.4	Kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun dari anggota kelompok uji 1	50
5.5	Kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun dari anggota kelompok uji 2	51
5.6	Selisih kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut 6 bulan setelah pencabutan dari ketiga kelompok	53
5.7	Kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun dari anggota kelompok kontrol	54
5.8	Kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun dari anggota kelompok uji 1	55
5.9	Kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun dari anggota kelompok uji 2	56
5.10	Kadar alkalin fosfatase awal dan 6 bulan setelah pencabutan dari ketiga kelompok	56

## DAFTAR GAMBAR

No.	J u d u l   G a m b a r	Hal.
2.1	Penyusutan tulang alveol	12
3.1	Asal dan perkembangan osteoklas dan sasaran kerja kalsitonin	31
3.2	Pengaruh kalsitonin pada osteoklas aktif	32
4.1	Cara menggunakan Miacalcic semprot hidung (nasal spray)	38
4.2	Densitometer model 07-424	40
4.3	Contoh foto rontgen beserta derajat kehitamannya	42
4.4	Bagian model gips yang diukur tebalnya	44
5.1	Grafik perubahan ketebalan tulang alveol daerah bekas cabut pada keadaan awal dan 6 bulan setelah pencabutan dari ketiga kelompok	48
5.2	Grafik perubahan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun dari ketiga kelompok	52
5.3	Grafik perubahan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun dari ketiga kelompok	57
6.1	Skema sasaran kerja kalsitonin pada osteoklas	66

## DAFTAR LAMPIRAN

No.	P e r i h a l	Hal.
1.	Formulir persetujuan menjadi anggota sampel (inform consent)	73
2.	Nomer, umur, gigi yang dicabut, lama tak haid dan tensi dari anggota sampel	75
3.	Rangkuman hasil pemeriksaan darah dan urine anggota tiap kelompok	76
4.	Hasil uji normalitas sebaran dari data awal, selisih ketebalan, selisih kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dan di luar daerah bekas cabut dari ketiga kelompok	77
5.	Hasil statistik induk - 1 jalur data awal, selisih ketebalan, selisih kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dan di luar daerah bekas cabut dari ketiga kelompok	79
6.	Hasil anava 1-jalur data awal, selisih ketebalan, selisih kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dan di luar daerah bekas cabut dari ketiga kelompok	80
7.	Anava sama subyek kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun serta kontras ortogonal dari data kelompok kontrol	81
8.	Anava sama subyek kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun serta kontras ortogonal dari data kelompok uji 1	82
9.	Anava sama subyek kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun serta kontras ortogonalnya dari kelompok uji 2	83
10.	Uji t setelah anava kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dari ke 3 kelompok.	84
11.	Anava sama subyek kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun dari kelompok kontrol	85
12.	Anava sama subyek kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun dari kelompok uji 1	86
13.	Anava sama subyek kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut setiap tiga bulan selama setahun dari kelompok uji 2	87
14.	Uji t setelah anava kepadatan tulang alveol diluar daerah bekas cabut dari ke 3 kelompok	88
15.	Uji t amatan ulangan kadar alkalin fosfatase pada keadaan awal dan 6 bulan setelah pencabutan dari ketiga kelompok	89



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang masalah

Keberadaan geligi perlu dipertahankan selama mungkin dalam mulut seseorang. Hal ini disebabkan fungsi geligi sebagai penghancur makanan secara mekanis. Kalau geligi berfungsi baik, sari-sari makanan akan lebih banyak terserap oleh epitel usus halus. Selain itu keberadaan geligi memungkinkan pengucapan kata-kata akan lebih jelas dan penampilan akan lebih baik. Dengan demikian komunikasi lebih lancar dan rasa percaya diri bertambah. Untuk menunjang keberadaan geligi selama mungkin, telah dikembangkan berbagai usaha misalnya menjaga kesehatan mulut, memelihara kesehatan gigi dan jaringan penyangganya, posisi tiap gigi atau posisi gigi-gigi dalam deretan. Pelayanan di bidang kesehatan gigi kepada masyarakat juga telah diperluas, antara lain di setiap Kecamatan telah dibuka Puskesmas dengan Unit Pelayanan Kesehatan Gigi (Poli Gigi). Walaupun demikian karena berbagai alasan masih banyak orang yang kurang memanfaatkan jasa pelayanan ini. Sebagian besar masyarakat yang datang ke Poli Gigi lebih memilih dicabut giginya walaupun masih dapat ditumpat.

Pencabutan gigi menyebabkan penyusutan tulang alveol daerah bekas cabut. Hal ini disebabkan karena selama proses penyembuhan tulang daerah bekas cabut itu tidak berfungsi maksimal, sehingga kurang mendapat tekanan.

Penyusutan ini ditandai oleh berkurangnya tebal, panjang lengkung, tinggi dan kepadatan tulang alveol setempat. Ortman, et al. (1992) melaporkan bahwa penyusutan tercepat umumnya terjadi selama 6 bulan pertama setelah pencabutan. Penyusutan tulang alveol akan

berlangsung terus dengan kecepatan yang bervariasi. Pada orang dewasa variasi kecepatan ini menurut Klemetti, E dan Vainio, P (1993) bergantung pada fungsi otot yang melekat, nutrisi, kepadatan dan volume awal tulang, serta faktor hormonal. Sewaktu otot berfungsi, tulang akan mendapat tekanan dan regangan, yang akan mempertahankan massa tulang. Nutrisi yang baik akan memungkinkan tercapainya atau dipertahankannya kepadatan tulang. Tulang yang lebih padat dan lebih besar volumenya akan lebih lambat penyusutannya. Faktor hormonal ini pada orang dewasa meliputi hormon paratiroid, estrogen/testosteron, serta kalsitonin. Sekresi hormon paratiroid yang melebihi normal akan merangsang resorpsi tulang. Oleh karena itu diusahakan agar sekresi paratiroid ini tetap rendah. Estrogen dan testosteron selain berpengaruh pada organ reproduksi juga berkhasiat anabolik pada tulang. Jika kadar kedua hormon ini rendah, massa tulang cenderung berkurang. Kalsitonin berfungsi menghambat resorpsi tulang, jadi kalau sekresi kalsitonin menurun resorpsi tulang tidak terhambat. Sekresi kalsitonin menurun sebanding dengan menurunnya estrogen atau testosteron. Hal ini pula yang menyebabkan osteoporosis lebih banyak dialami wanita pascamenopause dan pria berusia tua.

Suatu ketika tulang alveol pada lengkung rahang orang yang tercabut semua giginya, akan habis. Di rahang bawah, habisnya tulang alveol mengakibatkan permukaan lengkung rahang rata dengan permukaan otot dasar lidah. Pada keadaan ini geligi tiruan tradisional yang bertahanan pada tulang alveol hampir tidak mempunyai retensi. Akibat kurangnya retensi ini stabilitas geligi tiruan akan terganggu.

Ada beberapa usaha agar geligi tiruan stabil pada waktu difungsikan, antara lain meluaskan sayap ke daerah sublingual atau memberi bahan perekat pada permukaan dalam geligi tiruan. Cara ini hanya efektif paling lama 12 jam untuk sekali pakai. Usaha lain adalah

penurunan pelipatan pipi, peninggian tulang alveol dengan hidroksiapatit, atau penanaman kerangka logam (*'implant supported'*) untuk retensi geligi tiruan melalui tindakan operasi. Penanaman kerangka logam (*'implant supported'*) di atas tulang rahang ini memberi hasil cukup memuaskan, tetapi tidak dapat dilaksanakan pada setiap pasien karena alasan kesehatan umum dan kebersihan intra oral yang tidak baik, selain biaya yang besar. Sampai sekarang belum pernah diusahakan untuk menghambat proses penyusutan tulang alveol itu sendiri. Padahal usaha untuk menghambat penyusutan kepadatan pada keadaan yang dikenal sebagai osteoporosis, secara umum sudah banyak dilakukan. Pada dasarnya kedua keadaan tersebut sama-sama dikerjakan oleh osteoklas, tetapi berbeda pada akibat penyusutannya. Pada pasca pencabutan, penyusutan lebih berakibat pada berkurangnya volume tulang, sedang pada osteoporosis penyusutan lebih berakibat nyata pada berkurangnya kepadatan tulang. Perbedaan lain adalah penyebab utama penyusutan pada pascapencabutan adalah kurangnya tekanan, sedang penyebab utama penyusutan pada osteoporosis bukan karena kurangnya tekanan. Osteoporosis adalah menyusutnya kepadatan tulang secara patologis berkenaan dengan rendahnya kadar hormon kelamin atau gangguan metabolisme tulang.

De Weiss (1985) melaporkan khasiat dan cara pemberian beberapa obat dalam menghambat berlanjutnya osteoporosis. Obat-obat tersebut ialah APD (aminohidroksipropiliden-1,1-difosfonat), mitramisin, kombinasi Ca-klortalidon, preparat estrogen (untuk wanita), dan kalsitonin. Menurut de Weiss pemberian APD cepat memberi kemajuan, tetapi tidak menyembuhkan lesi osteolitik. Bahan ini lebih efektif diberikan secara infus selama dua jam setiap hari daripada diminum. Mitramisin adalah antibiotik sitotoksik yang menghambat aktivitas osteoklas. Pemberiannya secara infus selama 10 hari. Bahan

ini dilaporkan Felig et al. (1987) memberi efek samping berupa mual, lemah, mudah mengalami perdarahan, dan gangguan fungsi hati yang ditandai oleh peningkatan SGOT dan SGPT. Kombinasi kalsium klortalidon merangsang sekresi kalsitonin endogen tetapi tidak menyembuhkan lesi osteolitik. Penambahan estrogen pascamenopause dapat menyebabkan berlangsungnya kembali haid, meningkatnya resiko terkena kanker payudara dan kanker endometrium. Kalsitonin, seperti dilaporkan juga oleh Felig et al. (1987) dan Avioli dan Krane (1990), sangat efektif menghambat kerja osteoklas. Walaupun tidak menurunkan kadar kalsium darah, tetapi penggunaan kalsitonin dianjurkan untuk disertai tambahan 'intake' kalsium; begitu juga penambahan vitamin C, agar kualitas kolagen yang terbentuk baik. Berdasarkan pengamatan yang telah dilakukan, kalsitonin hampir tidak menimbulkan efek samping, apalagi jika diberikan secara semprot ke dalam rongga hidung.

Setelah mempertimbangkan khasiat, risiko dan cara pemberian obat-obat di atas, kalsitonin secara teoritis lebih memungkinkan untuk digunakan dalam penelitian menghambat penyusutan tulang alveol pascapencabutan.

## 1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, timbul masalah sebagai berikut:

- a. Apakah pemberian kalsitonin, ditambah kalsium dan vitamin C pada wanita pascamenopause memang dapat menghambat penyusutan tulang alveol akibat pencabutan?
- b. Kalau terbukti benar menghambat, kapan saat yang tepat untuk memulai pemberiannya?

### 1.3. Batasan masalah

Agar penyusutan tulang alveol dapat diikuti dalam waktu cukup lama, maka pengamatan dilakukan terhadap wanita pascamenopause sehat, yang populasinya berusia jauh lebih muda daripada populasi pria yang sekresi testosteronnya hampir terhenti. Pengamatan dilakukan minimal selama 6 bulan.

Preparat kalsitonin yang diberikan adalah kalsitonin salmon dengan nama dagang Miacalcic, kadar 200 IU dalam kemasan botol semprot hidung ('*nasal spray*').

Saat mulainya pemberian kalsitonin hanya dibedakan antara 'segera' dan 'tiga bulan' setelah pencabutan. Waktu segera setelah pencabutan ini ditentukan sesuai dengan pendapat Peterson et al. (1992) bahwa penyusutan dapat mulai beberapa hari setelah pencabutan, sedang waktu tiga bulan setelah pencabutan ditentukan sesuai dengan pendapat Cawson (1987) bahwa penulangan daerah bekas cabut selesai setelah tiga bulan.

Pengaruh samping kalsitonin tidak diperhatikan secara khusus, kecuali bila menghalangi kelanjutan pemberiannya pada anggota sampel.

Pemasangan geligi tiruan tidak dilakukan, agar tidak menimbulkan variasi tekanan pada tulang.

### 1.4. Tujuan penelitian

#### 1.4.1. Tujuan Umum:

Penelitian ini bertujuan mengamati pengaruh pemberian kalsitonin ditambah kalsium dan vitamin C dalam menghambat penyusutan tulang alveol daerah bekas cabut.

#### **1.4.2. Tujuan Khusus:**

Pengaruh pemberian kalsitonin ditambah kalsium dan vitamin C dalam menghambat penyusutan tulang alveol daerah bekas cabut ini diamati dari lebih sedikitnya pengurangan tebal bukolingual dan lebih sedikitnya pengurangan kepadatan daerah tersebut.

#### **1.5. Manfaat penelitian untuk terapan**

Jika pemberian kalsitonin ditambah kalsium dan vitamin C dapat menghambat penyusutan tulang alveol daerah bekas cabut, maka masalah kecilnya retensi geligi tiruan dapat dicegah secara fisiologis.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Tulang alveol

Tulang alveol adalah bagian rahang tempat tertanamnya akar geligi. Bagian ini terutama terdiri dari jenis tulang berongga, sehingga lebih kuat menahan tekanan. Seperti jaringan tulang pada umumnya, tulang alveol tersusun dari sel-sel tulang, matriks organik, dan bahan anorganik yaitu garam-garam kalsium yang mengendap pada matriks tersebut.

##### 2.1.1. Sel-sel tulang

Sel-sel tulang berasal dari osteoprogenitor yang kemudian berdiferensiasi menjadi osteoblas dan osteoklas. Menurut Guyton (1991) osteoklas juga berasal dari osteoblas; sedang menurut Avioli dan Krane (1990) maupun Bronner dan Worrel (1991) osteoklas berasal dari makrofag dalam jaringan ikat. Osteoblas dan osteoklas bekerja bergantian terus menerus untuk 'remodeling' sehingga plastisitas tulang dapat dipertahankan.

- a. *Osteoblas*, berderet pada permukaan tulang yang mengalami regenerasi. Sel ini aktif membentuk jaringan tulang baru dengan mensekresi osteoid, alkalin fosfatase, bahan penetral pirofosfat dan gel polisakarida terhidrasi. Alkalin fosfatase mengaktifkan serabut kolagen dan menyebabkan terendapnya garam-garam kalsium di situ. Pengendapan mineral ini terhambat kalau ada pirofosfat. Menurut Kahn & Partridge (1987) serta Azria (1989) sel ini juga menghasilkan faktor pengaktif osteoklas (OAF), kolagenase dan penghambatnya;

sedang osteosit dapat menghambat aktivitas osteoklas dengan cara yang belum jelas. Sekret lain dari osteoblas telah dianalisis Avioli dan Krane (1990), terdiri dari osteonektin, osteokalsin, osteopontin, fosfoprotein, protein morfogenetik, faktor pertumbuhan tulang dan prostaglandin. Menurut Guyton (1991) 4% dari seluruh osteoblas tetap aktif pada jaringan tulang hidup.

- b. *Osteosit*, adalah osteoblas tua yang terkurung matriks. Walaupun mampu mensekresi osteoid dalam jumlah sedikit, sel ini sudah tidak dapat membelah diri lagi. Menurut Guyton (1991) membran osteosit/osteoblas cenderung memompakan kalsium dari cairan tulang ke cairan ekstraselular, sehingga terjadi osteolisis. Osteolisis adalah terlepasnya mineral Ca dan P dari tulang tanpa disertai penghancuran bahan organiknya.
- c. *Osteoklas*, yaitu sel besar berinti banyak. Kerjanya menghancurkan matriks tulang, karena lisosomnya menghasilkan katepsin dan fosfatase. Menurut Bronner dan Worrell (1991) sel ini juga mengandung kelompok dehidrogenase dan karbonat anhidrase aktif. Dalam sitoplasma dekat inti terdapat banyak mitokondria, kompleks Golgi dan sentriol; sedang dalam sitoplasma dekat membran sel terdapat banyak filamen aktif yang menyebabkan membran osteoklas yang berlekuk-lekuk sewaktu menempel pada permukaan tulang. Seperti kedua sel lain, membran osteoklas pun cenderung memompakan ion hidrogen ke luar sel. Kalau penghancuran tulang meluas terjadi kenaikan kadar hidrosiprolin dalam urin. Aktivitas resorpsi osteoklas berhenti jika membran sel tidak berlekuk-lekuk lagi tapi mengkerut, sel pindah dalam



rongga sumsum untuk mengalami degenerasi, desintegrasi, atau hibernasi. Hal ini membuktikan osteoklas berasal dari sel berinti tunggal dalam sumsum tulang. Setiap saat selalu ada osteoklas aktif, paling tidak pada 1 % dari seluruh permukaan tulang.

### 2.1.2. *Matriks organik tulang*

Matriks organik tulang terutama terdiri dari molekul-molekul kolagen (penahan tekanan) dan sebagian kecil gel polisakarida terhidrasi serta cairan ekstrasel ular. Selain itu tercampur juga sekret lain dari osteoblas. Agar pembentukan kolagen baik, perlu tersedia vitamin C yang cukup sebagai kofaktor enzim-enzim prolilhidroksilase. Bronner dan Worrell (1991) menyatakan bahwa gel polisakarida terhidrasi yaitu glikosaminoglikan, yang mengikat molekul kolagen dengan proteoglikan, memodulasi interaksi selular dan menahan air. Matriks ini semula agak cair, sehingga memungkinkan difusi nutrien, metabolit, maupun hormon. Setelah diendapi garam mineral, matriks akan menjadi keras.

### 2.1.3. *Bahan anorganik*

Menurut Guyton (1991) bahan anorganik pada tulang terutama adalah kalsium dan fosfat. Selain itu terdapat  $Mg^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ , dan  $CO_3^{2-}$ , yang tak dapat ditunjukkan melalui difraksi sinar X.

Sebagian besar garam kalsium dan fosfat ini akan membentuk kristal hidroksiapatit [ $3Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2$ ], sedang sisanya tetap amorf. Perubahan garam kalsiumfosfat menjadi hidroksiapatit ini membutuhkan waktu beberapa minggu sampai beberapa bulan. Bronner dan Worrell (1991) menyatakan bahwa kalsifikasi matriks ini berlangsung dengan bantuan osteonektin sebagai pengikat kolagen dan hidroksiapatit. Garam bentuk amorf penting sebagai 'buffer' kalsium dalam darah.

## 2.2. Penyembuhan luka bekas cabut dan penyusutan tulang alveol

### 2.2.1. *Penyembuhan luka bekas cabut*

Pencabutan gigi menyebabkan tulang alveol mengalami trauma sehingga tulang alveol dapat retak atau pecah. Bagian tulang yang semula terisi akar gigi akan segera tertutup darah dari pembuluh darah jaringan periodontal yang terputus.

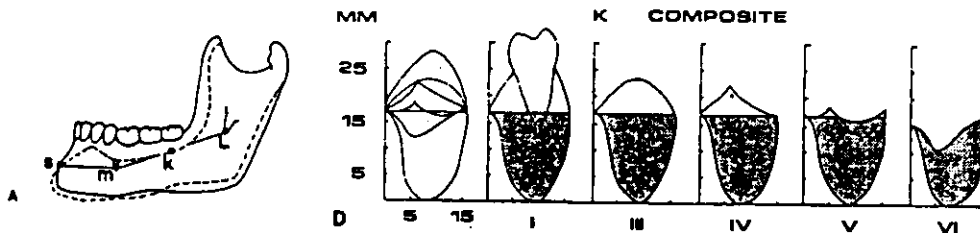
Darah pengisi ruang bekas akar gigi segera menjendel. Trauma menyebabkan luka bekas pencabutan terinfeksi, pembuluh darah di daerah itu mengalami vasodilatasi dan dalam 24 jam pertama banyak netrofil dan makrofag berdatangan ke situ. Peterson, et al (1992) melaporkan osteoklas berkumpul di sepanjang krista alveolaris untuk memulai resorpsi. Dua sampai tiga hari kemudian dalam jendela darah mulai terjadi revaskularisasi yang berasal dari pembuluh darah di tepi luka. Revaskularisasi menyebabkan osteoblas sampai ke daerah itu. Pada waktu ini mulai terbentuk epitel dari tepi luka. Menjelang minggu kedua revaskularisasi telah sempurna, epitel telah berproliferasi menutupi seluruh permukaan luka dan jendela darah berubah menjadi jaringan granulasi. Sel periodontium akan berdiferensiasi menjadi kondroblas dan membentuk pulau-pulau fibrokartilago. Perlahan-lahan trabekula dari osteoid mulai tumbuh dalam jaringan granulasi bersamaan dengan berlangsungnya 'remodeling' dinding 'socket', sedang sel-sel di bagian tepi berdiferensiasi menjadi osteoblas. Pada foto sinar X terlihat radiolusensi di daerah bekas cabut. Menurut Peterson, et al (1992) karena terjadi 'remodeling' disertai resorpsi krista, maka permukaan tulang alveol yang baru ini lebih rendah dari pada tepi tulang alveol yang masih bergigi. Dalam empat sampai enam minggu seluruh jaringan granulasi berubah menjadi tulang muda tetapi kalsifikasi masih berlangsung terus.

Menurut Cawson (1987) luka pencabutan sembuh dalam tiga bulan, sementara Peterson, et al (1992) mengemukakan dalam empat sampai enam bulan gambaran daerah bekas cabut pada foto sinar X merupakan tulang dewasa.

Guyton (1991) melaporkan bahwa dalam beberapa hari osteoid akan diendapi garam kalsium, membentuk nodus-nodus sepanjang serat kolagen. Nodus-nodus ini kemudian meluas. Mula-mula garam Ca yang mengendap adalah senyawa amorf  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dan  $\text{Ca}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Melalui proses substitusi dan penambahan atom-atom, 70 % garam-garam ini berubah menjadi hidroksiapatit. Matriks dekat permukaan berangsur-angsur menjadi tulang padat; sedang bagian dalam menjadi tulang berongga. Dengan demikian terbentuklah tulang alveol baru.

### 2.2.2. *Penyusutan tulang alveol daerah bekas cabut*

Walaupun luka bekas cabut menyembuh, tetapi penyusutan tulang alveol di daerah itu tak terhindarkan. Hal ini terjadi karena selama penyembuhan, yang umumnya berlangsung sekitar 4-6 minggu, daerah itu tidak difungsikan. Setelah sembuhpun tekanan yang dapat diterima oleh daerah itu hanya sebatas daya tahan gusi. Dengan demikian penyusutan masih berlangsung, walaupun tidak secepat yang pertama. Penyusutan terjadi pada arah mesiodistal, apikooklusal, bukolingual, maupun pada kepadatannya. Peterson, et al (1992) menyajikan klasifikasi resorpsi tulang alveol, sedang Boucher, et al (1975) mengkuantifikasinya sebanyak 6.6 mm, sehingga permukaan krista alveolaris dalam rongga mulut tampak rata dengan dasar lidah.



Gambar 2.1. Klasifikasi banyaknya penyusutan tulang alveol daerah bekas M yang dicabut. (Dari Peterson, et al. *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. Vol. 2 1992, h. 1173)

Penyusutan tulang merupakan kerja osteoklas dengan rincian yang belum diketahui dengan tepat. Menurut Vaananen, et al (1988) proses tersebut meliputi tahap-tahap proliferasi dan aktivasi sel induk osteoklas, pembentukan dan migrasi osteoklas, fusi preosteoklas dan perlekatannya pada permukaan tulang, serta pembentukan jonjot membran osteoklas. Menurut Avioli (1990) segera setelah osteoklas aktif melekat pada permukaan tulang, terbentuklah jonjot membran dan segera berlangsunglah resorpsi tulang.

Analisis biokimiawinya belum jelas, karena isolasi osteoklas baru berhasil belum lama berselang. Menurut Azria (1989) yang diketahui adalah bahwa osteoklas mensekresi asam sitrat dan asam laktat, pelarut garam-garam tulang. Lisosomnya menghasilkan katepsin, fosfat dan glikosidase. Katepsin adalah pemecah ikatan inter- dan intra- molekul kolagen serta penghancur bahan organik tulang. Fosfat dan glikosidase adalah perusak fosfoprotein dan proteoglikan. Proses ini didukung oleh adanya karbonat anhidrase, dan pH yang rendah akibat ion  $H^+$  dalam osteoklas yang dipompakan ke luar. Ion  $H^+$  akan bergabung dengan ion  $PO_4^{3-}$  pada permukaan tulang, membentuk asam fosfat yang mudah larut. Jadi matriks tulang dihancurkan oleh enzim proteolitik yang

dihasilkan oleh osteoklas. Walaupun demikian, Avioli dan Krane (1990) melaporkan bahwa osteoklas tidak efektif bagi tulang yang mengalami demineralisasi. Bronner dan Worrell (1991) berpendapat resorpsi ini melibatkan penghilangan kolagenase osteoblas dari permukaan tulang, pengelupasan sel pembatas tulang, dan sekresi OAF oleh osteoblas.

Kecepatan resorpsi arah radial dilaporkan Bronner dan Worrell (1991) berlangsung 5-10 um perhari dan arah longitudinal berkisar 20-40 um per hari. Dalam 1-3 minggu tulang berongga mengalami erosi sedalam 60 um. Untuk menggantinya, osteoblas perlu bekerja aktif selama beberapa bulan, karena menurut Avioli dan Krane (1990) osteoklas bekerja 20-40 kali lebih efisien dari pada osteoblas.

### 2.3. Faktor yang mempengaruhi deposisi dan resorpsi tulang

Azria (1989) menyajikan beberapa faktor yang berpengaruh pada deposisi dan resorpsi tulang yaitu kesehatan umum, keadaan lokal, jumlah dan komposisi makanan, pemakaian obat, berfungsinya bagian tersebut, kadar hormon paratiroid (PTH), kadar hormon kelamin, dan kadar kalsitonin.

2.3.1. *Kesehatan umum* yang baik menyebabkan terbantunya deposisi dan terhambatnya resorpsi tulang. Dalam penelitian ini kesehatan yang baik dimaksudkan orang tidak menderita hipertensi (dikawatirkan karena ginjal terganggu, sehingga mengganggu aktivasi vitamin D, penyerapan serta pengeluaran kalsium dan fosfat), asma (suasana asam yang timbul mengganggu metabolisme kalsium dan fosfat), Diabetes Mellitus (melemahkan pertahanan tubuh), rematik, hipotiroid, hiperparatiroid, Multiple Myeloma, tumor tulang, atau proses keganasan lain (penyakit-penyakit ini mendukung resorpsi tulang).

- 2.3.2. *Keadaan lokal* yang baik tidak membantu resorpsi tulang, sehingga regenerasi dapat berlangsung optimal. Hal ini meliputi jaringan periodontium dan keadaan periapikal yang sehat. Keradangan jaringan penyangga gigi dapat membahayakan keutuhan tulang alveol setempat. Selain itu tersedianya faktor pertumbuhan tulang setempat
- 2.3.3. *Jumlah makanan yang cukup dengan komposisi yang baik* memungkinkan pembentukan tulang berlangsung optimal. Protein, karbohidrat, dan lemak diperlukan untuk penyusunan dan perbaikan struktur sel yang rusak serta sebagai sumber tenaga. Vitamin utama yang diperlukan dalam pembentukan tulang adalah vitamin A, C, D; sedang mineral utama yang diperlukan adalah kalsium, fosfat, dan karbonat.
- a. Umumnya *vitamin A* diperlukan sebesar 5000 IU per hari. Menurut Guyton (1991) walaupun vitamin ini tidak terlibat secara langsung dalam pembentukan tulang; tetapi kalau pemasukannya kurang, dapat menghentikan pertumbuhan tulang.
  - b. *Vitamin C* diperlukan 45 mg per hari. Menurut Darnell, et al (1990), vitamin ini merupakan kofaktor bagi prolil hidroksilase agar hidroksilasi dalam pembentukan hidroksiprolin berlangsung sempurna. Hidroksiprolin adalah unsur pokok kolagen. Kekurangan vitamin ini menyebabkan tulang kurang elastis; menurut Guyton (1991) kekurangan vitamin ini memudahkan terjadinya osteoporosis. Walaupun osteoporosis tidak berpengaruh pada penyakit periodontal, tetapi menurut Kribbs (1990) massa dan kepadatan tulang mandibula pada wanita yang osteoporotik lebih rendah daripada wanita yang sehat.

*Metabolisme vitamin C.* Dalam tubuh tak terdapat enzim pengubah asam L-gulonat menjadi asam askorbat sehingga vitamin C harus dipenuhi dari makanan, seperti jeruk, melon, tomat, lombok hijau, kubis, dan sayuran hijau. Setelah diserap di usus halus, bahan ini bersama darah terdistribusi dalam sel-sel untuk bertindak sebagai kofaktor dalam macam-macam metabolisme. Bahan ini dapat ditimbun dalam jaringan kelenjar dan plasma. Vitamin C diekskresi lewat ginjal, sebagian besar dalam bentuk tak berubah dan sedikit dalam bentuk dehidroaskorbat atau bentuk oksalat. Dengan kalsium, oksalat akan membentuk senyawa kalsiumoksalat yang tak larut. Senyawa ini potensial membentuk batu.

- c. *Vitamin D* diperlukan 400 IU per hari untuk meningkatkan penyerapan kalsium oleh dinding usus halus dan oleh tubuli ginjal serta membantu pengapuran tulang. Di hati vitamin D diubah menjadi vitamin  $D_2$ ; di ginjal vitamin  $D_2$  diubah menjadi vitamin  $D_3$  [1,25-(OH) $_2$ -kolekalsiferol] dengan bantuan PTH. Vitamin  $D_3$  ini lebih aktif dari vitamin D, dan dianggap sebagai hormon. Kadar vitamin  $D_3$  dalam darah diatur oleh kadar kalsium dalam darah. Kadar kalsium di atas normal akan menghambat sekresi PTH dan mencegah perubahan vitamin  $D_2$ . Menurut Guyton (1991) kadar vitamin D yang sangat rendah menghambat efek PTH pada resorpsi tulang; sedang kadar vitamin D yang tinggi akan menyebabkan pembongkaran tulang seperti kerja PTH. Vitamin  $D_3$  membentuk protein pengikat kalsium, yang kemudian membentuk ATPase dan alkalinfosfatase dalam epitel usus halus.

- d. *Kalsium dan fosfat* merupakan mineral utama dalam tulang. Umumnya orang dewasa membutuhkan kalsium sebanyak 400 mg/hari dan menjelang usia 65 tahun, menurut Avioli dan Krane (1990), kebutuhannya meningkat menjadi 1200-1500 mg per hari. Kebutuhan fosfat berkisar 800 mg per hari, tetapi hampir selalu terpenuhi karena bahan ini banyak terdapat dalam makanan.

*Metabolisme kalsium dan fosfat.* Kalsium diserap di duodenum dan jejunum proksimal dalam bentuk kation karena senyawa kalsiumfosfat tidak larut. Menurut Guyton (1991) karena berbentuk kation bivalent, kalsium sulit diserap. Prosesnya berlangsung secara aktif, dibantu oleh 'carrier' yang dibentuk oleh vitamin D<sub>3</sub> dan dikontrol oleh PTH. Proses ini terhambat oleh senyawa kalsium yang tak larut seperti kalsiumoksalat, kalsium fosfat atau senyawa sabun yang terbentuk oleh kalsium dan lemak. Walaupun demikian, kekurangan kalsium jarang terjadi karena tulang merupakan 'buffer' kalsium dan PTH akan mengatur ekskresi bahan ini. Kekurangan kalsium dapat terjadi kalau ada kegagalan penyerapan lemak ('*steatorrhea*'), avitaminosis D, atau penyakit ginjal kronis.

Penyerapan ion fosfat berlangsung di jejunum bagian tengah dibantu vitamin D<sub>3</sub>, tetapi dihambat oleh banyaknya kalsium dalam usus, oleh kelainan mewaris atau oleh antasida yang dapat mengikat fosfat.

Setelah diserap, kalsium didistribusikan dalam jumlah berbeda ke darah, cairan interstisial, cairan tulang, dan ke dalam semua sel untuk membantu berlangsungnya



metabolisme, aktivitas sel dan aktivitas tubuh, ataupun pertahanan tubuh. Umumnya kadar kalsium darah sebesar 9-10 mg/dl. Dalam darah kalsium berada dalam tiga bentuk, yaitu terikat pada protein plasma (40 %), bentuk senyawa (dengan sitrat atau fosfat) yang tak terionkan (10 %), dan 50 % sisanya tetap berbentuk ion. Bentuk ion ini penting dalam mineralisasi tulang.

Sementara ion fosfat setelah diserap akan melalui vena porta masuk ke hati, lalu beredar bebas dalam ruang ekstraselular. Kadar  $(\text{HPO}_4)^{2-}$  dalam darah umumnya sekitar 1,05 mmol/l, sedang kadar  $(\text{H}_2\text{PO}_4)^-$  sekitar 0,26 mmol/l. Menurut Guyton (1991) kalau kadar fosfat anorganik total meningkat, kadar kedua bentuk ion meningkat secara sebanding; tetapi jika pH darah menurun, kadar  $(\text{H}_2\text{PO}_4)^-$  meningkat, sedang kadar  $(\text{HPO}_4)^{2-}$  menurun.

Mekanisme pengaturan kadar kalsium dalam darah berlangsung kompleks. Kalau kadar kalsium dalam darah meningkat, pH darah akan naik, maka banyak garam kalsium berdifusi ke dalam cairan tulang. Kalau perkalian kadar kalsium dan kadar fosfat dalam cairan tulang melewati derajat kelarutannya, maka sebagian besar senyawa kalsium primer  $[\text{Ca}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$  berubah menjadi senyawa kalsium sekunder  $[\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$  yang lebih stabil, kemudian mengendap pada matriks. Dengan demikian kadar kalsium dalam darah normal kembali. Melalui proses substitusi dan penambahan atom-atom, senyawa kalsiumfosfat ini berubah menjadi hidroksiapatit  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ . Deposisi dan mobilisasinya diatur oleh kadar PTH dan vitamin  $\text{D}_3$ . Sebaliknya kalau kadar kalsium dalam darah

menurun, maka sekresi PTH akan meningkat. PTH mengaktifkan pemompaan kalsium dari cairan tulang sehingga terjadi osteolisis. Hal ini terjadi karena 0.4-1.0 % dari seluruh kalsium dalam tulang mudah berubah bentuk ( $\text{CaHPO}_4$  atau garam amorf lain). Reaksinya cepat, dengan sekali aliran darah ke situ, kelebihan kalsium sudah tersebar dan kadarnya pulih.

Dalam keadaan normal kalsium hampir tak pernah mengendap pada jaringan selain tulang, karena terhalang oleh bahan pirofosfat. Dalam keadaan abnormal, misalnya di antara sel epitel pembuluh darah terselip banyak lemak, jaringan mengalami degenerasi, atau jendelan darah yang mengandung satu atau lebih macam asam penghambat kerja pirofosfat, kalsium dapat mengendap di situ.

Ekskresi kalsium dan fosfat dalam darah adalah melalui ginjal; kalsium dalam jumlah sedikit diekskresi bersama keringat. Kalsium dan fosfat yang tidak terserap oleh epitel usus diekskresi melalui anus. Ekskresi kedua bahan melalui ginjal ini dipengaruhi oleh PTH. Menurut Guyton (1991) kalau kadar fosfat dalam darah kurang dari 1 mmol/l maka tak ada fosfat yang diekskresikan; sedang kalau kadarnya di atas batas-maksimal, kecepatan ekskresi fosfat sebanding dengan kelebihannya.

- e. Komposisi zat-zat makanan yang berimbang baik (gizi) penting untuk mempertahankan homeostasis. Kekurangan atau kelebihan suatu zat dalam waktu lama akan mengganggu tubuh. Misalnya, walaupun protein diperlukan untuk reparasi bagian-bagian yang rusak, kalau pemasukannya berlebih, menurut Azria (1989) dan Guyton (1991),

c

akan memudahkan terjadinya pengeroposan tulang. Hal ini disebabkan oleh tertekannya aktivitas osteoblas oleh banyaknya katabolisme protein.

Gizi yang baik pada masa pertumbuhan memungkinkan jaringan tulang berkembang dan mencapai kepadatan maksimal; sedang pada masa dewasa lanjut akan membantu penyembuhan luka, meningkatkan pertahanan tubuh dan rentan terhadap pengeroposan tulang. Tulang yang padat dan keras lebih rentan terhadap proses pengeroposan. Menurut Biller, et al (1989) massa tulang pada wanita anoreksia nervosa lebih rendah dari massa tulang pada wanita normal. Guyton (1991) juga berpendapat bahwa wanita gemuk cenderung lebih rentan terhadap pengeroposan, karena jaringan lemak banyak menyimpan vitamin D.

Salah satu cara untuk mengetahui keadaan gizi seseorang yang disajikan oleh Felig, et al (1987) adalah dengan menghitung:

$$\text{Indeks Massa Tubuh} = \frac{\text{berat badan (kg)}}{\text{tinggi badan (m)}^2}$$

Indeks ini masih terpakai luas untuk menentukan kriteria kelebihan berat, kegemukan dan risiko kesehatan, karena cara ini paling praktis.

Angka yang diinginkan umumnya adalah 22-23, walaupun angka ini tidak mencerminkan seluruh populasi. Angka yang lebih besar dari 28 menunjukkan keadaan kegemukan yang membahayakan kesehatan.

2.3.4. *Pemakaian obat* yang berlebihan dapat meningkatkan resorpsi tulang. Misalnya glukokortikosteroid, prostaglandin, dan analgesik pada kadar fisiologis akan membantu regenerasi tulang, tetapi pada kadar tinggi menurut Avioli dan Krane (1990) bahan ini malah akan mengaktifkan pembongkaran tulang. Tetrasiklin dan kloramfenikol dalam jumlah banyak menurut Felig, et al (1987) dapat menyebabkan cacad mineralisasi.

2.3.5. *Berfungsinya suatu bagian* menyebabkan tulang di situ mendapat tekanan (pemampatan) dan regangan secara bergantian. Menurut teori piezoelektrik kolagen yang tertekan ringan akan bermuatan negatip, sedang bagian yang tidak tertekan bermuatan positip. Perbedaan muatan ini menimbulkan aliran listrik lemah, yang merangsang aktivitas osteoblas di bagian termampatkan dan aktivitas osteoklas di bagian teregangkan.

Besar kecilnya tekanan menyebabkan perbedaan kecepatan resorpsi dan deposisi tulang. Menurut Moyers (1988) tekanan keras walaupun sebentar, menyebabkan terjadinya osteolisis. Guyton (1991) menyatakan tulang yang tidak difungsikan selama beberapa minggu akan mengalami dekalsifikasi sebanyak 30 % ; sedang menurut teori piezoelektrik osteoklas pada tulang yang tidak tertekan akan aktif. Keadaan ini mendasari penyusutan tulang alveol pasca pencabutan.

Batas tekanan optimum yang diperlukan untuk mempertahankan kepadatan tulang atau batas tekanan minimum yang diperlukan untuk mencegah penyusutan tulang belum

diketahui. Guyton (1991) melaporkan gigi asli di bagian depan mampu menahan tekanan oklusi sebesar 22.8-45.6 kg; sedang geraham mampu menahan tekanan oklusi sebesar 38.4-91.2 kg. Bedanya, tekanan pada gigi asli disebarkan oleh ligamentum suspensoris ke tulang alveolus; sedang tekanan pada gigi tiruan dijajarkan ke geligi asli tetangganya, atau menghimpit gusi dulu baru mengenai permukaan luar tulang alveol. Oleh karena itu pemakaian geligi tiruan cenderung tidak memberi tekanan optimal pada tulang daerah bekas cabut.

2.3.6. *Kadar paratiroid hormon (PTH)* yang meningkat menyebabkan resorpsi tulang. Sekresinya dipengaruhi oleh kadar kalsium dalam darah. Kadar kalsium kurang dari 10.5 mg/dl menyebabkan sekresi PTH meningkat. Kalau saat itu penyerapan kalsium lewat usus kurang, sebagian kalsium dari tulang akan terlepas, agar kadar kalsium dalam darah normal kembali. Kadar kalsium di atas 10.5 mg/dl menyebabkan sekresi PTH stabil dan kadarnya minimal, sehingga hampir tidak berpengaruh pada tulang. Oleh karena itu kadar kalsium darah perlu dipertahankan dengan mengonsumsi kalsium dalam jumlah memadai.

2.3.7. *Kadar estrogen atau testosteron* berpengaruh pada banyak sedikitnya resorpsi tulang. Oleh karena itu preparat estrogen dan preparat testosteron juga digunakan untuk pengobatan osteoporosis. Menurut Guyton (1991) pengaruh estrogen pada wanita lebih kuat daripada pengaruh testosteron pada pria.

Menurut Guyton (1991) darah pria maupun wanita mengandung kedua hormon ini dengan kadar berbeda. Estrogen pada wanita terutama diproduksi oleh ovarium, dalam jumlah kecil oleh korteks adrenal, hati, plasenta, atau dari perubahan progesteron dan testosteron. Pada pria estrogen diproduksi dalam jumlah kecil oleh sel-sel Sertoli. Testosteron pada pria terutama diproduksi oleh sel-sel Leydig, dan sedikit oleh kelenjar adrenal. Pada wanita testosteron diproduksi dalam jumlah sedikit oleh ovarium. Oleh karena itu walaupun pada wanita pascamenopause ovarium tidak memproduksi estrogen lagi, tetapi dalam darahnya masih tetap ada sedikit estrogen. Begitu juga pada pria yang berusia sekitar 80 tahun, walaupun sekresi hormon kelamin menurun, dalam darahnya masih ada sedikit testosteron.

Menurut Greenberg, et al (1986) pengaruh estrogen pada tulang tidak secara langsung, tetapi merangsang sekresi kalsitonin; sedang menurut Body, et al (1989) estrogen mampu berpengaruh langsung tanpa merangsang sekresi kalsitonin.

2.3.8. *Kadar kalsitonin* yang sangat rendah akan sangat lemah fungsinya. Kalsitonin berfungsi melumpuhkan osteoklas, membantu mengendapkan kelebihan kalsium dalam darah ke tulang dan menghambat terlepasnya kalsium dari tulang.

Menurut Guyton (1991) kerja kalsitonin lemah dan singkat, karena turunnya kadar kalsium darah akan segera merangsang sekresi PTH, yang pengaruhnya melebihi pengaruh kalsitonin sendiri. Menurunnya sekresi kalsitonin sebanding dengan menurunnya sekresi hormon kelamin, yaitu estrogen dan testosteron.

## 2.4. Menopause

Menopause adalah keadaan terhentinya siklus menstruasi terutama disertai penurunan kadar estrogen sampai di bawah nilai kritis dengan cepat, karena ovari dan sel-sel telur mengalami degenerasi. Keadaan ini terjadi pada usia yang sangat bervariasi, umumnya berkisar antara 45-50 tahun. Menurut Guyton (1991), keadaan ini berlangsung beberapa bulan sampai beberapa tahun hingga akhirnya menstruasi berhenti sama sekali.

Menjelang menopause siklus menstruasi berlangsung tidak teratur karena beberapa kali gagal ovulasi.

Menurut Guyton (1991) sangat rendahnya estrogen sering menyebabkan perubahan fisiologis yang nyata, seperti rasa panas yang datangnya tiba-tiba, cepat lelah, sesak napas karena psikis, mudah tersinggung, cemas, atau macam-macam gangguan psikis. Keluhan ini kuat pada sekitar 15 % wanita. Selain itu keadaan ini juga dapat menyebabkan terjadinya osteoporosis tipe 1.

## 2.5. Kalsitonin (CT)

Kalsitonin adalah hormon polipeptida yang dihasilkan terutama oleh sel parafolikuler (sel C) dari kelenjar tiroid; selain itu oleh kelenjar paratiroid dan timus. Menurut Felig, et al (1987) kapasitas jaringan tiroid manusia dalam menyimpan hormon ini lebih kecil dibanding spesies lain, sehingga sekresinya juga sedikit.

### 2.5.1. Sekresi kalsitonin

Sekresi kalsitonin dipengaruhi oleh jenis kelamin usia dan kadar kalsium darah; tetapi tidak dipengaruhi oleh PTH, vitamin D<sub>2</sub>, TSH, atau tiroksin. Sekresi ini dihambat oleh somatostatin. Menurut McDermott dan Kidd (1987) batas fisiologis kadar kalsitonin

umumnya 20-25 pg/ml. Nyatanya kadar kalsitonin pada wanita hanya seperempat kadarnya pada pria. Kadar kalsitonin pada usia lanjut lebih rendah daripada kadarnya pada masa muda. Azria (1989) melaporkan bahwa kadar kalsitonin pada wanita sehat  $25.5 \pm 11.1$  ug, pada gadis sehat  $30.9 \pm 9.9$  ug, pada wanita osteoporosis hanya  $9,8 \pm 4,0$  ug; tetapi Prince, et al (1989) melaporkan bahwa kadar kalsitonin pada wanita osteoporosis tidak lebih rendah daripada kadarnya pada wanita sehat.

### 2.5.2. Kerja kalsitonin dan pengaruhnya

Kalsitonin bekerja setelah bersatu dengan reseptor pada membran sel. Mc. Dermott dan Kidd (1987) meneliti pada tikus dan melaporkan bahwa reseptor kalsitonin terdapat pada membran sel ginjal, SSP (susunan syaraf pusat), testis, tulang, dan osteoklas; sedang penelitian manusia terbatas mengamati sel darah dan jaringan kanker, menemukan reseptor kalsitonin pada sel limfoid dan sel pembatas kanker tertentu.

Kalsitonin cepat bekerja dan cepat dibersihkan dari cair tubuh (waktu paruhnya 10 menit), tetapi tetap berpengaruh sampai beberapa hari setelah hilang dari darah. Respons biokimia yang diketahui dari persatuan kalsitonin dan reseptornya adalah segera meningkatnya aktivitas adenilatsiklase dan jumlah cAMP dalam osteoklas. Ekskresi Ca, P, Na, K, Mg dan hidroksprolin lewat ginjal meningkat sementara. Menurut Azria (1989) kalsitonin cenderung memancarkan signal listrik atau kimiawi dari membran ke dalam sel melalui perantaraan kalsium; sedang Ferrier, et al (1986) berpendapat media kerja adalah cAMP.

Kalsitonin menghambat pembongkaran tulang secara langsung, cepat dan mendasar. Menurut Felig, et al (1987)



pengaruhnya secara rinci tertuju pada sel osteoprogenitor, osteoblas, osteosit, dan osteoklas. Perkembangan sel osteoprogenitor diarahkan pada pembentukan osteoblas dengan menghambat pembentukan osteoklas. Osteoblas akan terangsang untuk memproduksi tropokolagen. Menurut Avioli dan Krane (1990) pengaruh kalsitonin pada osteoprogenitor dan osteoblas kurang efektif. Kegiatan membran osteosit memompa kalsium dari cairan tulang ke cairan ekstra selular dihambat. Kegiatan serupa oleh membran osteoklas juga segera dihambat. Hambatan pada osteosit dan osteoklas teramati dari berkurangnya ekskresi hidroksiprolin lewat ginjal, yang menurut Avioli dan Krane (1990) merupakan indikator yang lebih peka daripada penurunan kadar kalsium darah. Menurut Felig, et al (1987) dalam beberapa pg/ml kalsitonin meningkatkan produksi cAMP dalam osteoklas, yang akan mengerutkan membrannya hingga terlepas dari permukaan tulang. Setelah satu jam jumlah osteoklas aktif menurun; bahkan bahan ini diduga dapat mengubah osteoklas menjadi osteoblas. Tetapi penggunaan kalsitonin dalam waktu lama akan menekan aktivitas osteoklas dan osteoblas, sehingga proses penggantian tulang menurun.

### *2.5.3. Macam-macam preparat kalsitonin*

Preparat kalsitonin ada yang diambil dari salmon (sCT), babi (pCT), atau dari belut (eCT). Struktur kalsitonin salmon (sCT) paling mirip dengan kalsitonin manusia. Preparat kalsitonin salmon mudah didapat dan berkhasiat lebih unggul. Dengan kadar yang sama kalsitonin salmon bekerja 10 kali lebih kuat daripada kalsitonin manusia. Menurut Felig, et al (1987) hal ini karena waktu paruh peredaran dan waktu terikatnya pada reseptor lebih panjang, serta afinitasnya lebih kuat. Preparat kalsitonin salmon

yang beredar di Indonesia adalah Myacalcic; dikemas dalam bentuk ampul yang mengandung 50 IU, 100 IU atau dalam botol semprot hidung ('nasal spray') 100 IU.

#### *2.5.4. Cara pemberian dan dosis kalsitonin*

Pemberian kalsitonin secara semprot hidung mudah, tidak menimbulkan rasa sakit, tidak mengiritasi mukosa, melambatkan penyerapan, dan menekan pengaruh samping yang dapat timbul pada pemberian secara suntik. Pemberian kalsitonin salmon 200 IU secara semprot hidung berkhasiat sama dengan kalsitonin 100 IU secara intra muskular. Dosis pada setiap pemberian ke dalam rongga hidung kiri dan rongga hidung kanan masing-masing adalah sekali semprot. Pemberian kalsitonin diduga menurunkan kadar kalsium dalam darah, sehingga dianjurkan disertai minum sediaan kalsium yang mudah diserap. Menurut Parfitt (1989) dan Ruppel (1985) pemberian bahan ini dalam dosis tinggi (1 g) pada penderita osteoporosis tidak menambah khasiat, walaupun menurut Azria (1989) tidak mengakibatkan kematian atau hipokalsemia. Sekalipun demikian, Wallach, et al (1977) melaporkan bahwa pemberian kalsitonin tanpa ditambah kalsium justru meningkatkan resorpsi tulang, karena menyebabkan peningkatan sekresi PTH.

#### *2.5.5. Metabolisme kalsitonin*

Kalsitonin salmon yang disemprotkan ke dalam rongga hidung akan diabsorpsi secara efektif dengan masa paruh 15 menit dan mencapai puncak kadar dalam darah setelah lebih dari 8 jam penyemprotan. 30-40 % bahan yang masuk terikat pada protein plasma, sedang sisanya berfungsi aktif. Pengrusakan ekstraselular terutama terjadi di ginjal dengan kecepatan 200 ml/menit dan waktu paruh

70-90 menit. Menurut Azria (1989) 2 % bahan yang masuk akan dikeluarkan tanpa berubah bentuk.

#### 2.5.6. *Pengaruh samping*

Pengaruh samping penggunaan kalsitonin salmon jarang timbul. Dengan penyuntikan keluhan yang dapat timbul adalah rasa mual, rasa panas pada wajah dan telapak tangan, jarang kencing, diare, radang pada bekas suntikan, denging pada telinga, kemerahan pada kulit dan peningkatan kadar glukosa darah. Menurut Azria (1989) keluhan akan hilang kalau pemakaian diteruskan; tetapi menurut Parfitt (1989) keluhan makin nyata jika pemakaian diteruskan.

#### 2.5.7. *Penggunaan kalsitonin*

Sampai sekarang kalsitonin digunakan secara luas untuk pengobatan osteoporosis tipe 1 (pascamenopause) dan tipe 2 (penuaan). Keberhasilan pengobatan tersebut menurut Azria (1989) ditinjau dari perbaikan kapasitas gerak penderita, tidak terjadinya kerusakan baru pada vertebra atau fraktura baru pada tulang tepi, peningkatan massa tulang, peningkatan kandungan mineral dalam tulang ('*bone mineral content*'), peningkatan permukaan pembentukan tulang ('*bone formation surface*'), penurunan ekskresi hidroksiprolin urine, dan berkurangnya rasa sakit setempat.

Menurut Reginster, et al (1987) indikator yang berarti dari keberhasilan terapi kalsitonin hanyalah kepadatan tulang dan kadar hidroksiprolin urine. Tetapi pemeriksaan radiologi, walaupun banyak kekurangannya, masih dipakai juga.

Penggunaan lain dari kalsitonin masih dalam tahap penelitian-penelitian.

### 2.5.8. *Penelitian tentang penggunaan kalsitonin*

Penggunaan kalsitonin untuk terapi osteoporosis telah banyak diteliti. Berikut ini adalah beberapa laporan tentang pengaruh kalsitonin pada peremajaan tulang, pada volume, massa dan kepadatan tulang.

Penelitian Rasmussen maupun Marie yang disimpulkan kembali oleh Azria (1989) dan penelitian de Vernejoul, et al (1990) melaporkan bahwa pemberian kalsitonin akan menghambat resorpsi tulang. Tetapi Ubios, et al (1991) yang meneliti dengan mengoleskannya pada rahang tikus melaporkan bahwa resorpsi tulang tetap terjadi dan berlangsung pada tulang yang baru terbentuk maupun pada tulang dewasa daerah krista alveolaris. Wallach, et al (1977) melaporkan pemberian kalsitonin tidak memulihkan kerusakan tulang menjadi normal.

Penelitian Rasmussen, Rico Lenza, Gennari dan Montagnani yang disimpulkan kembali oleh Azria (1989), serta penelitian Ozoran, et al (1989) melaporkan bahwa pemberian kalsitonin dapat meningkatkan massa dan kepadatan tulang secara nyata. Foster, et al (1974) yang menggunakannya pada socket rahang anjing, melaporkan juga adanya kenaikan massa tulang rahang; tetapi Ubios, et al (1991) yang meneliti pada tikus putih tidak mendapatkan perubahan kepadatan. Azria (1989) merekam kembali hasil-hasil penelitian Rico Lenza (1982) yang melaporkan bahwa pemberian kalsium, vitamin D dan fluor, tanpa kalsitonin pada penderita osteoporosis juga dapat sedikit meningkatkan massa tulang, tetapi tidak meningkatkan kandungan mineral. Selain itu Azria juga melaporkan kembali penelitian Gennari, et al (1985) dan Civitelli (1988) yang mendapati adanya peningkatan kandungan mineral dalam tulang. Hal yang sama juga didapat oleh Mazzuoli, et al

(1986) dan Wallach, et al (1977). Menurut Gennari dan Montagnani (1987) pemberian kalsitonin secara siklik (tiga bulan diberi tiga bulan tidak) meningkatkan massa dan kepadatan tulang lebih nyata dibanding pemberian secara terus menerus.

Disamping hasil-hasil positif di atas, Foster dan Kronman (1974) maupun Ubios, et al (1991) melaporkan adanya kelambatan penyembuhan luka bekas cabut akibat pemberian kalsitonin.

## BAB 3

### KERANGKA KONSEPTUAL dan HIPOTESIS

#### 3.1. Kerangka konseptual

##### 3.1.1. *Penyembuhan luka bekas cabut*

Penulangan jaringan granulasi pada luka bekas cabut, menurut Cawson (1987), akan selesai dalam 4-6 minggu setelah pencabutan. Jadi kalau kalsitonin diberikan 3 bulan setelah pencabutan, tulang baru pada daerah itu sudah menjadi tulang dewasa.

Pengaruh kalsitonin pada tulang dewasa juga dapat diperiksa pada tulang alveol di luar daerah bekas cabut

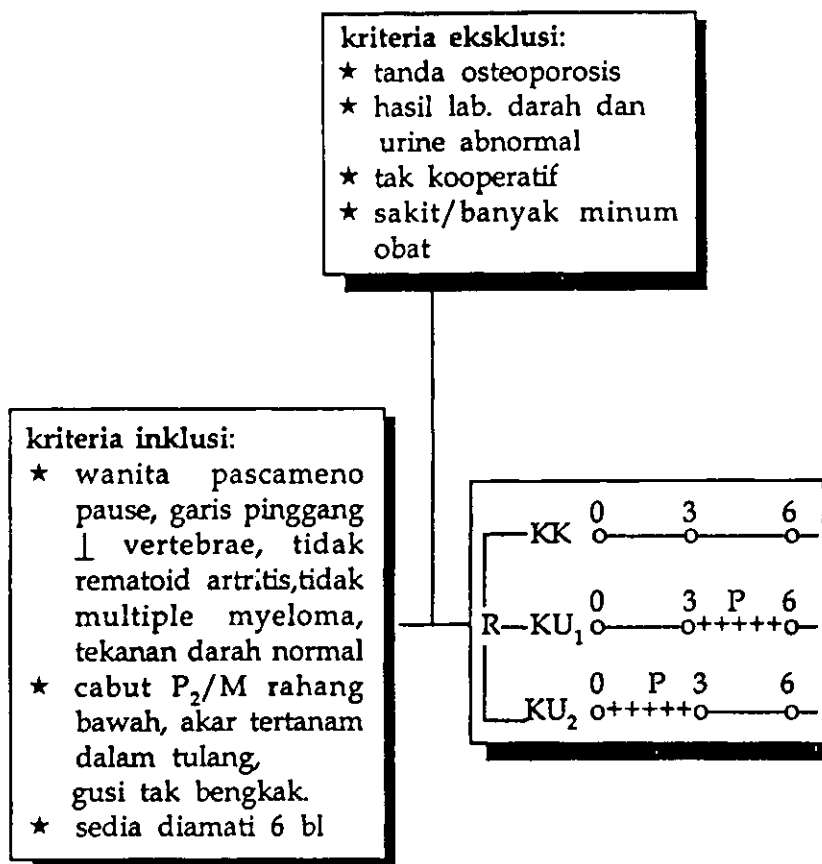
##### 3.1.2. *Penyusutan tulang alveol daerah bekas cabut*

Resorpsi krista alveol daerah bekas cabut menurut Peterson, et al (1992) mulai berlangsung 1-2 hari setelah cabut dan dilakukan terutama oleh osteoklas. Osteoklas memompa keluar ion H yaitu pelarut bahan anorganik, dan mensekresikan katepsin yaitu penghancur bahan organik tulang. Adanya luka menyebabkan daerah bekas cabut tidak digunakan, penyusutan lebih berakibat mengurangi volume tulang daripada mengurangi kepadatan tulang. Penghambat proses osteoklastik adalah kalsitonin. Pemberian kalsitonin menurut Wallach, et al (1977) perlu ditambah kalsium agar tidak sampai meningkatkan sekresi PTH yang pengaruhnya lebih kuat dari khasiat kalsitonin. Selain itu menurut Darnell, et al (1990) adanya vitamin C yang cukup dalam tubuh perlu untuk membentuk kolagen yang baik. Kalsitonin secara tak langsung menghambat perkembangan preosteoklas menjadi osteoklas, dan secara langsung serta aktif menghambat kegiatan membran osteoklas. Hambatan ini diikhtisarkan sebagai berikut:

## BAB 4 METODOLOGI

### 4.1. Rancangan penelitian

Penelitian ini termasuk uji klinis teracak (randomized clinical trial) dengan rancangan penelitian yang secara skematis digambarkan sebagai berikut :



*Keterangan:*

- R : pengacakan anggota.
- KK : kelompok kontrol, tanpa perlakuan.
- KU<sub>1</sub> : kelompok uji 1 mulai diberi perlakuan 3 bulan setelah cabut.
- KU<sub>2</sub> : kelompok uji 2 mulai diberi perlakuan segera setelah cabut.
- P : perlakuan.
- 0,3,6 : saat-saat (dalam satuan bulan) pengambilan data.

## 4.2. Populasi, sampel, dan besar sampel

Sebagai populasi dalam penelitian ini adalah wanita pascamenopause, yang minimal sudah setahun penuh tidak haid, seperti tercantum dalam kriteria inklusi.

Pertimbangannya bahwa penurunan kadar kalsitonin yang tajam dialami wanita pada usia jauh lebih muda daripada pria, sehingga kaum wanita lebih memungkinkan diamati dalam jangka waktu cukup lama.

Sampel diambil dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan telah disaring dengan kriteria eksklusi. Pengelompokan sampel dilakukan secara acak sederhana, berdasarkan urutan didapatkannya calon sampel. Kalau sebelum 6 bulan ada yang batal menjadi anggota sampel, calon diganti dengan calon baru, hingga jumlahnya berimbang. Besar sampel dihitung berdasarkan empat data tebal bukolingual tulang alveol yang didapat dari penelitian pendahuluan. Menurut Pocock (1986) rumus besarnya sampel untuk data kuantitatif adalah :

$$n = \frac{2 SD^2}{(u_2 - u_1)^2} \times f_{(\text{alfa}, \text{beta})}$$

### Keterangan:

- ⊙  $SD^2$  adalah varians dari ketebalan bukolingual rahang daerah bekas cabut kelompok uji 2 pada keadaan awal dari empat anggota (besarnya 2.3321).
- ⊙  $u_1$  adalah rerata ketebalan bukolingual rahang daerah bekas cabut kelompok uji 2 pada keadaan awal dari empat anggota (besarnya 12.7475).
- ⊙  $u_2$  adalah rerata tebal bukolingual rahang daerah bekas cabut kelompok uji 2, 6 bulan setelah pencabutan dari empat anggota (besarnya 10.42).
- ⊙ untuk alfa sebesar 0.05 dan beta sebesar 0.05, maka  $f_{(\text{alfa}, \text{beta})}$  sebesar 13.0.

Dari perhitungan ini ternyata  $n = 11.14$ , jadi jumlah sampel masing-masing kelompok sebesar 11 orang.



### 4.3. Materi penelitian

Sebagai obyek dalam penelitian ini adalah tulang alveol rahang bawah regio P<sub>2</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, atau M<sub>3</sub> yang baru dicabut giginya. Pada obyek ini hanya diamati penyusutan ketebalan bukolingual dan kepadatan tulang alveol akibat kurangnya tekanan. Penyusutan arah mesiodistal tidak diamati, karena gigi yang dicabut pada sebagian besar anggota merupakan gigi terdistal. Penyusutan arah apikooklusal juga tidak diamati karena gagal membuat beberapa foto yang tepat sama; selain itu permukaan yang terserap tidak mendatar.

Tebal bukolingual tulang alveol diukur pada model gips hasil cetakan rahang dari masing-masing anggota sampel. Cetakan dibuat sebelum dicabut dan enam bulan setelah pencabutan.

Kepadatan tulang alveol diukur secara tak langsung dari derajat kehitaman film, yang kemudian diubah menjadi kepadatan, melalui persamaan regresi kepadatan tulang alveol dengan prediktor derajat kehitaman. Persamaan regresi ini dibuat berdasarkan data fragmen rahang pasien yang didapat dari Bagian Bedah Sentral RSUD. Dr. Soetomo. Persamaan tersebut adalah :

$$P/T = - 5.30 + 25.2 D$$

dengan  $p < 0.05$

#### Keterangan:

- P : kepadatan tulang alveol dengan satuan mg/cm<sup>3</sup>/mm.
- T : ketebalan tulang alveol arah bukolingual (mm)
- D : derajat kehitaman daerah pada foto tulang daerah tersebut.

Kepadatan pada persamaan ini dihitung dari berat/volume /tebal bukolingual, sehingga satuannya mg/cm<sup>3</sup>/mm.

#### 4.4. Pelaksanaan penelitian

Calon yang memenuhi kriteria inklusi (wanita pasca menopause minimal selama satu tahun berturut-turut, garis pinggang tegak lurus vertebrae, tidak menderita rematoid artritis, tidak menderita multiple myeloma, dan tekanan darahnya normal dicabut P2/M rahang bawah, yang akarnya masih tertanam dalam tulang dan gusi tidak bengkak serta bersedia diamati 6 bulan), diperiksa darah (darah lengkap, kadar gula darah puasa dan 2 jam pp., kadar alkalinfosfatase, kadar creatinin, kadar TSHs, kadar Ca dan P, kadar BUN) dan urinenya (urine lengkap, kadar Ca dan P) (untuk mengetahui adanya kelainan yang merusak tulang), difoto vertebrae lumbosakralnya (umunya merupakan tempat pertama yang terkena osteoporosis), dan dihitung indeks massa tubuhnya (untuk mengetahui pengaruh keadaan gizi). Segera setelah dicabut giginya, tulang alveol daerah bekas cabut dari masing-masing calon difoto Rontgen.

Perlakuan utama berupa penyemprotan kedua rongga hidung dengan Miacalcic 200 IU. Selain itu untuk mencegah peningkatan kadar PTH, maka selama disemprot setiap anggota minum satu tablet Calcium Lactate 500 mg dan satu tablet vitamin C 100 mg setiap hari. Perlakuan diberikan selama 3 bulan dengan frekuensi setiap hari selama 10 hari berturut-turut dalam sebulan.

Tiap anggota dilayani secara individual, sehingga kelompok kontrol (KK) tidak diberi plasebo (single blind experiment). Mereka hanya diambil datanya setiap tiga bulan.

Anggota kelompok uji 2 (KU<sub>2</sub>) mulai diberi perlakuan sehari setelah pencabutan dan berakhir 3 bulan setelah pencabutan. Anggota kelompok uji 1 (KU<sub>1</sub>) mulai diberi perlakuan tiga bulan setelah pencabutan dan berakhir enam bulan setelah pencabutan. Perbedaan saat mulainya perlakuan ini dimaksudkan untuk melihat pengaruh kalsitonin pada tulang alveol yang mulai menyembuh dan tulang alveol yang dewasa, karena menurut

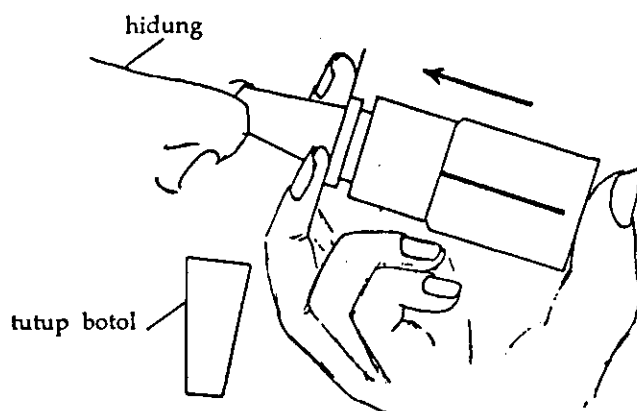
Cawson (1987) penulangan daerah bekas cabut selesai dalam tiga bulan. Pengaruh kalsitonin pada tulang alveol dewasa dapat diperiksa silang dengan melihat perubahan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut, yang diistilahkan sebagai **daerah lain**.

Setelah perlakuan selesai, tiap sampel ditanya kemungkinan mengalami pengaruh samping seperti mual, rasa panas pada wajah dan telapak tangan, jarang kencing, diare, atau telinga berdenging selama waktu itu.

Kontrol foto berikutnya dilakukan setiap tiga bulan selama setahun. Pada kontrol enam bulan setelah pencabutan, selain difoto dan dicetak, para anggota diukur kadar alkalin fosfatase darahnya lagi.

#### 4.5. Bahan yang dipakai, menjaga kesahihan, dan cara pemberiannya

Preparat kalsitonin yang dipakai adalah Myacalcic 200 IU semprot hidung ('*nasal spray*') dari Sandoz. Bahan ini disimpan dalam lemari es pada suhu 2-8<sup>0</sup> C. Setiap akan menyemprot, anggota ditanya apakah sudah minum kedua tablet dan apakah rongga hidung tidak beringus. Kalau beringus maka rongga hidung sebaiknya dibersihkan dulu. Tutup botol dibuka, atomizer dimasukkan ke dalam salah satu lubang hidung, lalu dasar botol ditekan kuat ke arah atomizer; begitu juga ke dalam lubang hidung yang lain.



Gambar 4.1. Cara menggunakan Myacalcic nasal spray.

Tablet Calcium Lactate 500 mg dan tablet vitamin C 100 mg buatan Kimia Farma.

Film untuk memfoto daerah bekas cabut adalah film intraoral ukuran standard tipe 2 merk Kodak. Film ini belum melewati batas waktu kadaluwarsa dan disimpan dalam lemari pendingin ( $10-21^{\circ}\text{C}$ ) yang kering, untuk mengurangi oksidasi. Menjelang penyinaran letak film diatur oleh operator, lalu anggota sampel memegangnya tanpa goyang.

Larutan pengembang maupun larutan fiksasi dicampur oleh petugas di bagian foto FKG Unair. Larutan pengembang disimpan dalam botol tertutup, sewaktu menuang ke dalam mangkok tidak boleh menimbulkan gelembung-gelembung. Larutan ini dituangkan secukupnya untuk mencuci satu film, bekasnya dibuang. Jadi tiap foto diproses dengan larutan baru.

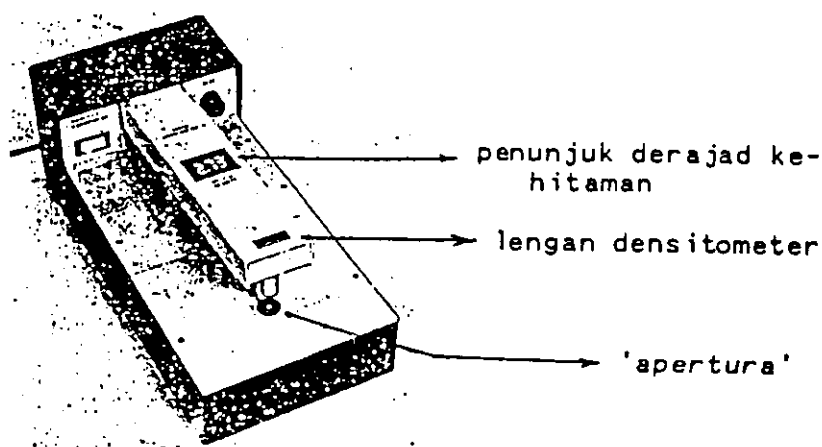
Bahan cetak yang dipakai merk Kromopan. Setiap kali pemakaian kaleng dikocok dulu. Sewaktu diaduk bahan berubah warna dalam waktu yang tidak terlalu cepat. Pencetakan dilepas setelah bahan cukup keras. Hasil cetakan rahang bawah disimpan dalam kantong plastik dan diikat, sebelum diisi dengan gips.

Gips yang dipakai adalah gips putih halus. Mangkuk karet diisi air dulu, lalu tambahkan gips dengan perbandingan 20 (ml) : 100 (gram). Menurut Phillips (1982) gips dimasukkan sedikit demi sedikit merata sampai permukaannya sedikit di atas permukaan air, untuk mencegah menggumpalnya bubuk dan terjebaknya gelembung udara dalam campuran sewaktu diaduk. Kecepatan pengadukan sesuai dengan ADA (1975) yaitu 115 - 125 kali permenit. Dengan cara ini, menurut Phillips (1982) model yang terbentuk akan memiliki kekerasan yang baik. Campuran ini diisikan pada cetakan. Sewaktu mengisi, cetakan diketok-ketok agar gelembung udara tidak terperangkap di dalamnya. Model dilepas 5-6 jam kemudian.

#### 4.6. Peralatan, kesahihan, dan keterandalannya

Alat Rontgen yang dipakai bermerk Belmont, tersedia di FKG Unair. Alat ini dihubungkan dengan stabilisator untuk mencegah fluktuasi voltase listriknya. Kondisi penyinaran adalah 65 KV, 8 mA dan waktu penyinaran telah ditentukan oleh alat berdasarkan macam gigi yang difoto.

Densitometer yang dipakai adalah digital densitometer II model 07-424 Victoreen, INC., yang tersedia di Balai Pengawasan Fasilitas Kesehatan di Surabaya. Alat ini mampu membedakan derajat kehitaman secermat 0.01. Derajat kehitaman adalah logaritma hasil bagi intensitas sinar yang diteruskan oleh daerah seluas 2 mm<sup>2</sup> pada film yang diperiksa dan intensitas sinar datang (validitas kuantitatif).



Gambar 4.2. Densitometer model 07-424.

Jangka sorong yang dipakai adalah milik laboratorium Jurusan Fisika FPMIPA IKIP Surabaya. Semua bagian berfungsi baik. Penggaris plastik berskala mm.

Mangkuk karet, pengaduk, dan sendok cetak dengan ukuran yang sesuai.

#### 4.7. Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian ini berlangsung di beberapa tempat, yaitu (a) Poli Gigi Puskesmas Tambakrejo Surabaya, untuk mencari calon sampel, (b) Bagian Rontgen FKG Unair Surabaya, untuk membuat foto daerah bekas cabut, (c) Bagian Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, untuk pemeriksaan darah dan urine, (d) Bagian Radiologi RSUD. Dr. Soetomo Surabaya, untuk membuat foto vertebrae lumbosakral, pengukuran berat dan tinggi badan, (e) Balai Pengawas Fasilitas Kesehatan, untuk mengukur derajat kehitaman film.

Waktu penelitian terhadap masing-masing anggota minimal enam bulan hingga setahun.




#### 4.8. Prosedur pengambilan dan pengumpulan data

##### 4.8.1. Pembuatan dan penyimpanan foto

Operator pada setiap pengambilan foto sama. Sewaktu difoto, sampel berposisi duduk, pandangan ke depan, kepala bersandar sedemikian sehingga kalau mulut dibuka deretan oklusal geligi rahang bawah berada pada bidang horisontal. Sumbu corong tegak lurus pada bagian tengah daerah bekas cabut dan ujung corong berjarak 4 cm dari film. Kondisi penyinaran telah tertentu.

Pencucian film dilakukan secara manual. Pencucian film dalam larutan pengembang selama 23 detik (menurut percobaan sebelumnya), dalam bak air selama 30 detik, dalam larutan fiksasi selama 3-5 menit, lalu dicuci dengan air mengalir. Suhu larutan-larutan tersebut tidak dikontrol.

Pengeringan film dilakukan dengan mengangin-anginkan film yang basah sampai kering, tanpa dikenakan sinar matahari secara langsung.

KU1.0	KU1.3	KU1.6
		

Derajat kehitaman	foto I	foto II	foto III
daerah kranial oklusal gigi	(1) 1.61	(1) 1.63	(1)1.98
daerah bekas cabut	(2) 1.27	(2) 1.23	(2)1.30
di luar daerah bekas cabut	(3) 1.00	(3) 1.01	(3)1.20

Gambar 4.3 Contoh foto Rontgen beserta derajat kehitamannya.

Angka derajat kehitaman daerah yang diamati kemudian disesuaikan, berdasarkan rata-rata derajat kehitaman daerah sebelah kranial deretan oklusal gigi sebagian besar film, yaitu 1.822. Jadi derajat kehitaman daerah (2) dan (3) pada film KU<sub>1,0</sub> menjadi 1.437 dan 1.132. Selanjutnya angka derajat kehitaman sesuaian ini diubah menjadi angka kepadatan berdasarkan persamaan regresi kepadatan tulang dengan prediktor derajat kehitaman. Jadi kepadatan daerah (2) dari film I tadi sebesar  $- 5.30 + 25.2(1.437) \text{ mg/cm}^3/\text{mm} = 30.912 \text{ mg/cm}^3/\text{mm}$ .

Untuk mengukur derajat kehitaman foto, densitometer dinyalakan dulu. 10 menit kemudian, dalam keadaan kosong, tangkai pengamatan dikatubkan dan angka derajat kehitaman ditera sehingga menunjukkan angka nol. Peneraan dicoba sekali lagi. Setelah itu satu per satu daerah yang dilingkari pada film diletakkan pada lapangan pandang densitometer, tangkai dikatubkan dan ditunggu sampai angka yang ditunjukkan stabil.

#### 4.8.2. *Persiapan pemeriksaan darah, urine dan foto vertebrae*

Para calon sampel dipesan agar berpuasa pada malam sebelum pemeriksaan darah, mulai jam 19. Sementara itu mereka diminta

menyediakan botol kapasitas 500 ml yang telah bersih untuk diisi urine pertama esok paginya. Keesokan harinya dalam keadaan tetap berpuasa mereka diambil darahnya; sedang urin pagi yang dibawanya diserahkan pada petugas di laboratorium. Setelah itu mereka diminta makan nasi hingga cukup kenyang dan minum. Dua jam kemudian mereka diambil darahnya lagi. Selama menunggu, calon difoto vertebrae lumbosakral bagian lateralnya, serta diukur berat dan tinggi badannya.

#### 4.8.3. Pengukuran tebal bukolingual

Bagian bukal dan lingual dari model gips yang akan diukur tebalnya (di pertengahan mesiodistal daerah bekas cabut, enam mm di bawah garis penghubung puncak-puncak gusi di sebelah mesial daerah bekas cabut) ditandai dengan pensil, seperti berikut:



Gambar 4.4. Bagian model gips yang diukur tebalnya.

- (a) geligi mesial dan distal masih ada  
(b) geligi distal tidak ada



Tebal ini diukur dengan jangka sorong. Posisi jangka tegak lurus pada rahang, lalu 'rahang-sorong' difiksir dengan memutar sekrup. Cara menghitungnya ialah dengan melihat jarak angka nol pada 'rahang-sorong' ke angka nol pada rahang tetap, ditambah seperseratus angka pada 'rahang-sorong' yang batasnya tepat segaris lurus dengan batas pada 'rahang-tetap'.

Pengukuran diulang 3 kali kemudian diambil nilai rata-ratanya, agar terjamin validitasnya.

#### 4.9. Teknik analisis data

Kalau kalsitonin berhasil menghambat penyusutan tulang, berarti berkurangnya ketebalan dan kepadatan bagian yang diamati hanya sedikit. Untuk menguji hipotesis yang diajukan, data selisih tebal ataupun selisih kepadatan diolah dengan anava, sekaligus uji t setelah anava. Untuk mengetahui kecenderungan perubahan kepadatan, data dianalisis dengan anava sama subyek, sekaligus kontras ortogonal dan uji t setelah anava.

Menurut Reginster, et al (1987) kadar alkalin fosfatase tidak akan mengalami perubahan bermakna, sehingga bukan merupakan indikator yang bermakna bagi keberhasilan pengobatan dengan kalsitonin. Untuk membuktikan hal ini dilakukan uji t amatan ulangan terhadap keadaan awal dan enam bulan kemudian.

Uji perbandingan secara parametrik ini dilakukan dengan asumsi: data yang didapat berupa data rasio dan memenuhi distribusi normal.

## BAB 5

### HASIL PENELITIAN dan ANALISIS DATA

#### 5.1. Hasil penelitian - Deskripsi sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah para wanita berumur 44-66 tahun dan sudah menopause 1-18 tahun. Kesehatan mereka cukup baik untuk menjadi sampel dalam penelitian ini, terlihat dari (a) tulang belakang tidak bungkuk, garis pinggang tetap datar, persendian jari tidak bengkak, (b) tekanan sistol 110-150 mmHg, tekanan diastol 75-85 mmHg, (c) hasil foto vertebrae lumbosakral tidak menunjukkan adanya pengeroposan tulang, (d) hasil pemeriksaan darah umumnya berada dalam kisaran normal, walaupun ada beberapa yang melewati batas normal. Gigi yang dicabut adalah satu gigi  $P_2$ , 15 gigi  $M_1$ , 11 gigi  $M_2$ , enam gigi  $M_3$ . Data tentang sampel tersaji dalam lampiran 2 dan 3.

Sampel terbagi dalam tiga kelompok berdasarkan nomer urut dan tiap kelompok beranggota 11 orang. Mereka diamati dan dilayani secara individual, sehingga penelitian ini tidak menggunakan plasebo.

#### 5.2. Hasil analisis data

**5.2.1. Uji normalitas** sebaran dari data tulang alveol ketiga kelompok tersaji dalam lampiran 4. Hasilnya semua data memenuhi sebaran normal.

**5.2.2. Pengaruh pemberian kalsitonin, kalsium, dan vitamin C** terhadap penyusutan tebal tulang alveol daerah bekas cabut terlihat dari data dalam tabel berikut:

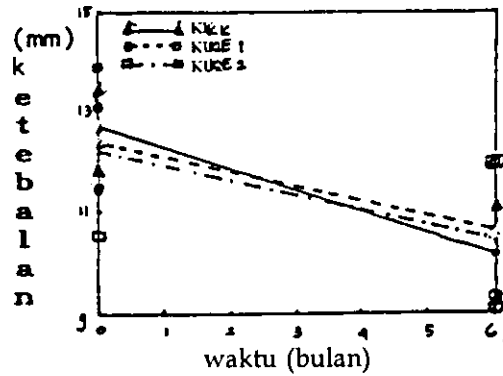
**Tabel 5.1**  
Selisih ketebalan (mm) tulang alveol daerah bekas cabut  
6 bulan setelah pencabutan dari ketiga kelompok

	stbK	stbU1	stbU2
	2.07	1.24	0.73
	2.26	0.99	1.01
	0.98	2.19	0.65
	2.09	1.25	2.31
	2.29	0.71	2.04
	2.34	1.69	2.40
	2.40	3.47	1.35
	3.38	2.82	2.30
	3.06	1.25	2.30
	2.70	0.15	1.50
	3.34	0.75	2.40
Rerata :	2.446	1.501	1.726
Koefisien Variasi:	27.72 %	65.29 %	40.38 %

**Keterangan:**

- stbK : selisih ketebalan 6 bulan setelah cabut dari kelompok kontrol.  
 stbU1 : selisih ketebalan 6 bulan setelah pencabutan dari kelompok uji 1.  
 stbU2 : selisih ketebalan 6 bulan setelah pencabutan dari kelompok uji 2.

Hasil anavanya tersaji dalam lampiran 6, menunjukkan selisih ketebalan tulang alveol setelah enam bulan pencabutan berbeda secara bermakna ( $p < 0.05$ ). Lebih lanjut dilihat dari uji t sesudah anavanya ternyata perbedaan selisih ketebalan enam bulan yang bermakna terjadi antara anggota kelompok kontrol dan anggota kelompok uji 1 ( $p < 0.05$  bahkan  $< 0.01$ ), maupun anggota kelompok uji 2 ( $p < 0.05$ ). Padahal anava ketebalan awal maupun indeks gizinya (lihat lampiran 6) tidak berbeda secara bermakna ( $p > 0.05$ ). Jadi perbedaan selisih ketebalan itu memang disebabkan karena pemberian kalsitonin, kalsium, dan vitamin C; tetapi lebih awalnya pemberian bahan tersebut tidak memberi perbedaan yang bermakna ( $p > 0.05$ ). Perubahan ini terlihat jelas pada gambar berikut:



Gambar 5.1. Grafik perubahan ketebalan tulang alveol daerah bekas cabut dari ketiga kelompok pada keadaan awal dan enam bulan setelah pencabutan.

5.2.3. Pengaruh pemberian kalsitonin, kalsium dan vitamin C terhadap penyusutan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut terlihat dari data berikut :

Tabel 5.2

Selisih kepadatan (dalam  $\text{g}/\text{cm}^3/\text{mm}$ ) tulang alveol daerah bekas cabut setelah 6 bulan pencabutan dari ketiga kelompok

	sPSK-6	sPSU1-6	sPSU2-6
	1.134	1.810	6.351
	3.755	3.856	-2.167
	1.991	0.328	3.325
	3.730	5.141	-1.965
	9.601	6.048	1.814
	1.109	7.686	-1.159
	7.661	3.024	2.344
	0.806	1.033	5.544
	8.871	2.591	4.058
	2.999	-3.553	-1.984
	-0.554	0.690	3.982
Rerata:	3.737	2.605	1.831
Koefisien Variasi:	92.86 %	118.77 %	172.86 %

Keterangan:

sPSK : selisih kepadatan 6 bulan setelah cabut dari kelompok kontrol.

sPSU1 : selisih kepadatan 6 bulan setelah pencabutan dari kelompok uji 1.

sPSU2 : selisih kepadatan 6 bulan setelah pencabutan dari kelompok uji 2.

Anavanya tersaji dalam lampiran 6. Hasilnya menunjukkan bahwa selisih kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut setelah enam bulan pencabutan dari ketiga kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p > 0.05$ ). Padahal rerata ketiga kelompok cukup berbeda. Oleh karena itu selanjutnya dilihat kecenderungan perubahan kepadatan daerah ini selama setahun.

5.2.4. *Kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dari kelompok kontrol selama setahun terlihat dalam tabel berikut ini:*

**Tabel 5.3**  
Kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut (dalam  $\text{g}/\text{cm}^3/\text{mm}$ ) dari kelompok kontrol setiap tiga bulan selama setahun

	PSK.0	PSK.3	PSK.6	PSK.9	PSK.12
	23.831	20.807	22.697	19.295	20.883
	32.399	29.325	28.644	29.778	24.108
	31.341	28.317	29.350	26.351	30.610
	34.264	31.946	30.534	27.788	26.376
	41.043	33.054	31.442	29.577	27.057
	35.549	35.852	34.440	30.938	31.316
	38.498	34.163	30.837	36.406	32.450
	38.044	37.238	37.238	36.053	33.080
	38.901	30.308	30.030	30.862	29.451
	24.839	21.664	21.840	25.116	24.234
	31.341	28.972	31.895	28.266	29.980
Rerata:	33.641	30.150	29.904	29.130	28.140
Koef.Var.:	16.69%	17.40%	14.98%	16.5%	13.89%

*Keterangan:*

PSK.0, PSK.3, PSK.6: kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dari kelompok kontrol pada keadaan awal, 3 bulan, atau 6 bulan setelah pencabutan.

Koef.Var.: koefisien variasi.

Anava sama subyeknya tersaji dalam lampiran 7, sedang uji t setelah anavanya tersaji pada lampiran 10. Hasil anava sama subyeknya bermakna ( $p < 0.05$  bahkan  $< 0.01$ ).

Dari reratanya terlihat bahwa kepadatan daerah bekas cabut dari kelompok kontrol ini menurun secara linier.

**5.2.5. Kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dari kelompok uji 1 selama setahun terlihat dari data berikut ini:**

**Tabel 5.4**

Kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut (dalam  $\text{g/cm}^3/\text{mm}$ ) dari kelompok uji 1 setiap tiga bulan selama setahun

	PSU1.0	PSU1.3	PSU1.6	PSU1.9	PSU1.12
	31.794	28.065	29.904	30.812	26.628
	33.382	29.728	29.526	29.249	26.452
	27.788	22.319	27.460	30.383	28.544
	25.923	24.335	20.782	23.957	23.151
	30.963	29.274	24.915	24.537	27.485
	27.284	27.536	19.698	17.531	23.352
	31.164	30.938	28.140	27.662	30.030
	24.335	21.563	23.302	24.033	24.209
Rerata	29.720	26.720	25.466	26.021	26.231
Koef.Var.	4.0 %	13.23%	15.39%	17.04%	9.5%

*Keterangan :*

PSU1.0, PSU1.3, PSU1.6: kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dari kelompok uji 1 pada keadaan awal, 3, atau 6 bulan setelah pencabutan.

Koef.Var.: koefisien variasi.

Anava sama subyeknya tersaji pada lampiran 8, sedang uji t setelah anavanya tersaji pada lampiran 10. Hasilnya ternyata ada perbedaan bermakna kepadatan antar waktu ( $p < 0.05$ ). Dari reratanya terlihat perubahan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dari kelompok uji 1 mengikuti kurva kuadratik, mula-mula menurun lalu meningkat.

5.2.6. Kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dari kelompok uji 2 selama setahun terlihat dari data berikut ini:

Tabel 5.5  
Kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut (dalam  $\text{g}/\text{cm}^3/\text{mm}$ )  
dari kelompok uji 2 setiap tiga bulan selama setahun

	PSU2.0	PSU2.3	PSU2.6	PSU2.9	PSU2.12
	33.357	28.846	27.006	24.033	27.611
	21.563	24.285	23.730	18.892	24.310
	21.815	19.522	18.590	25.746	19.018
	26.301	25.217	28.266	27.536	27.561
	22.193	19.598	20.379	21.840	24.839
	20.656	22.370	21.815	19.497	21.034
	28.720	28.997	26.376	29.602	29.026
	27.082	25.091	21.538	20.404	24.131
	26.780	28.518	22.722	26.487	23.179
Rerata	25.385	24.716	23.380	23.782	24.523
Koef.Var.	16.49%	14.94%	13.89%	16.06%	13.18%

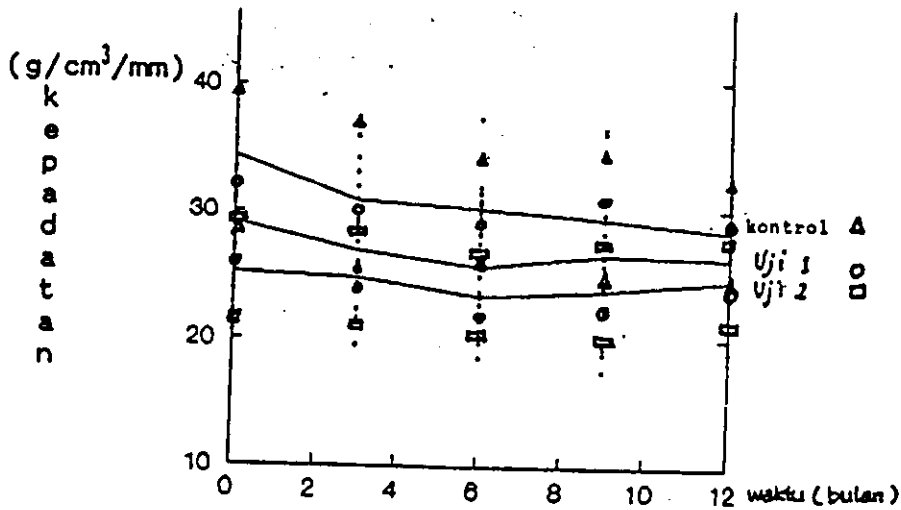
Keterangan :

PSU2.0, PSU2.3, PSU2.6: kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dari kelompok uji 2 pada keadaan awal, 3, atau 6 bulan setelah pencabutan.

Koef.Var.: koefisien variasi.

Anava sama subyeknya tersaji pada lampiran 9, sedang uji t setelah anava tersaji pada lampiran 10. Hasil anava sama subyeknya tidak bermakna ( $p > 0.05$ ), jadi kepadatan daerah bekas cabut dari kelompok uji 2 tidak berubah secara bermakna.

Perubahan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut selama setahun dari ketiga kelompok menjadi lebih jelas dengan gambar berikut ini:



Gambar 5.2. Grafik perubahan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dari ketiga kelompok setiap tiga bulan selama setahun.

Dilihat dari reratanya, ternyata penurunan kepadatan tulang daerah bekas cabut terbanyak terjadi selama 3 bulan pertama. Penyusutan ini terbukti dapat diatasi dengan segera memberi kalsitonin, kalsium, dan vitamin C.

5.2.7. Pengaruh pemberian kalsitonin, kalsium dan vitamin C terhadap penyusutan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari ketiga kelompok terlihat dari data berikut ini:



Tabel 5.6

Selisih kepadatan (dalam  $\text{g}/\text{cm}^3/\text{mm}$ ) tulang alveol di luar daerah bekas cabut 6 bulan setelah pencabutan dari ketiga kelompok

	sPLK6	sPLU1.6	sPLU2.6
	-4.637	0.731	0.479
	2.822	-1.108	-0.756
	1.008	5.444	-0.706
	1.058	-2.343	-3.755
	2.293	0.605	-0.303
	4.486	0.731	-1.008
	4.107	-6.829	-0.353
	3.276	2.142	0.781
	6.930	-0.013	-2.595
	1.663	-1.247	-1.426
	-2.042	2.926	-0.780
Rerata :	1.906	0.094	-0.947
Koefisien Variasi :	165.58%	3347.87%	136.64%

*Keterangan :*

- sPLK.6 : selisih kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari kelompok kontrol, 6 bulan setelah pencabutan.
- sPLU1.6 : selisih kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari kelompok uji 1, 6 bulan setelah pencabutan.
- sPLU2.6 : selisih kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari kelompok uji 2, 6 bulan setelah pencabutan.

Anava data di atas tersaji dalam lampiran 6. Hasilnya menunjukkan bahwa selisih kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari ketiga kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p > 0.05$ ). Kalau dilihat hasil uji t setelah anava, ternyata ada perbedaan selisih kepadatan tulang di luar daerah bekas cabut yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok uji 2 ( $p < 0.05$ ). Oleh karena itu seperti pada daerah bekas cabut, diamati juga kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut selama setahun.

5.2.8. Kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut pada kelompok kontrol setiap 3 bulan selama setahun terlihat pada data berikut:

Tabel 5.7  
Kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut  
(dalam g/cm<sup>3</sup>/mm) dari kelompok kontrol  
setiap tiga bulan selama setahun

	PLK.0	PLK.3	PLK.6	PLK.9	PLK.12
	23.7304	23.9572	28.3672	25.6456	26.3008
	26.4520	24.1336	23.6296	22.1176	20.7316
	25.7212	25.2424	24.7132	23.1004	24.6880
	25.2172	25.3936	24.1588	23.7808	22.1428
	24.1588	20.3536	21.8656	17.3548	19.0432
	33.4576	27.7372	28.9720	27.8128	29.1232
	26.7544	26.2000	22.6468	23.1004	22.3444
	27.2836	28.0648	24.0076	26.1496	26.7796
	30.3580	23.3020	23.4280	24.4360	24.0076
	25.9984	25.1920	24.3352	26.2756	25.0408
	16.5232	16.0948	18.6148	16.8508	16.9264
Rerata:	25.969	24.152	24.067	23.330	23.375
Koef. Variasi:	16.16%	14.12%	11.77%	19.31%	15.31%

Keterangan :

PLK.0, PLK.3, PLK.6: kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari kelompok kontrol pada keadaan awal, 3 dan 6 bulan setelah pencabutan.

Koef.Var.: koefisien variasi.

Anava sama subyek dari data di atas tersaji pada lampiran 11, sedang uji t setelah anava tersaji pada lampiran 14. Hasil anava sama subyek sangat bermakna ( $p < 0.05$  bahkan  $< 0.01$ ). Dari reratanya terlihat kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari kelompok kontrol mengalami penurunan.

5.2.9. Kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari kelompok uji 1 setiap tiga bulan selama setahun terlihat dari data berikut:

Tabel 5.8  
Kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut (dalam g/cm<sup>3</sup>/mm) dari kelompok uji 1 setiap tiga bulan selama setahun

	PLU1.0	PLU1.3	PLU1.6	PLU1.9	PLU1.12
	20.1772	18.8164	19.4464	18.4888	18.2116
	24.1336	24.1008	25.2424	23.7052	21.7144
	26.4016	23.9572	20.9584	26.6536	27.4600
	20.8828	20.9332	23.2264	22.2436	23.1508
	23.0752	23.1760	22.4704	23.6800	25.3180
	19.9252	16.2208	19.1944	17.5312	19.5472
	20.5048	20.4796	27.3340	23.7808	26.2504
	21.1348	20.6308	18.9928	23.0248	26.7544
Rerata:	22.030	21.039	22.109	22.389	23.551
Koef. Variasi:	10.43%	12.84%	13.80%	13.15%	14.71%

Keterangan :

PLU1.0, PLU1.3, PLU1.6: kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari kelompok uji 1 pada keadaan awal, 3, dan 6 bulan setelah pencabutan.

Koef.Var. : koefisien variasi.

Anava sama subyek data di atas disajikan pada lampiran 12, sedang uji t setelah anava tersaji pada lampiran 14. Hasil anavanya ternyata tidak berbeda secara bermakna ( $p > 0.05$ ). Dari reratanya terlihat kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut pada kelompok uji 1 cenderung bertambah.

5.2.10. Kecenderungan perubahan kepadatan di luar daerah bekas cabut dari kelompok uji 2 setiap tiga bulan selama setahun terlihat dari data berikut ini :

**Tabel 5.9**  
Kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut  
(dalam g/cm<sup>3</sup>/mm) dari kelompok uji 2 setiap  
tiga bulan selama setahun

	PLU2.0	PLU2.3	PLU2.6	PLU2.9	PLU2.12
	19.2700	17.9848	18.7912	18.2872	20.9836
	24.3604	21.9160	25.1164	23.5792	23.1004
	22.2940	18.5140	22.9996	27.8632	22.4956
	21.4372	21.5884	25.1920	20.6308	23.5288
	19.8244	19.0180	20.1268	24.9652	25.4440
	17.0524	17.6572	18.0604	15.0112	18.2116
	27.1072	30.9376	27.4600	29.6020	30.1732
	21.0340	18.8668	20.2528	12.2392	22.0802
	16.0696	17.4808	18.6652	18.6072	17.3674
Rerata:	20.939	20.440	21.852	21.198	22.598
Koef. Variasi:	16.43%	20.30%	15.69%	27.35%	16.86%

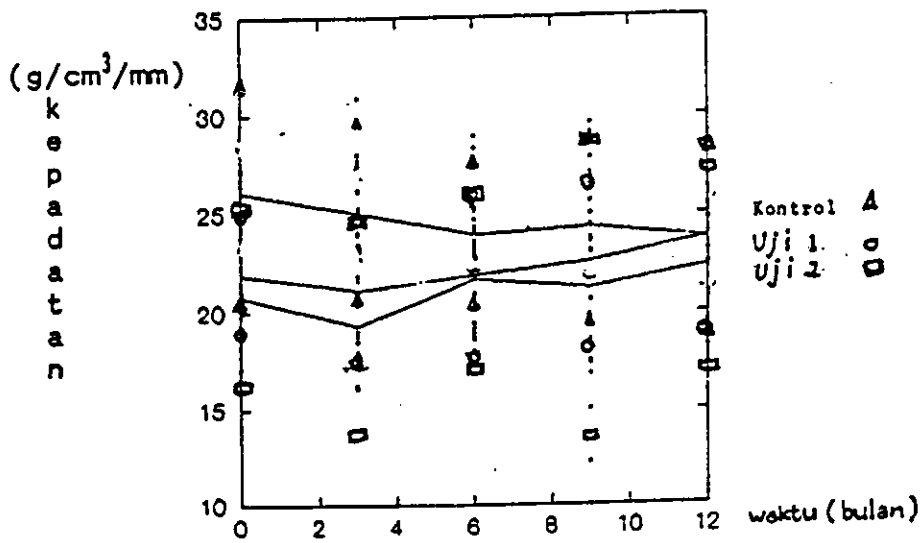
*Keterangan:*

PLU2.0, PLU2.3, PLU2.6: kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari kelompok uji 2 pada awal, 3 atau 6 bulan setelah pencabutan (dalam g/cm<sup>3</sup>/mm)

Koef.Var. : koefisien variasi.

Anava sama subyek data di atas tersaji dalam lampiran 13, sedang uji t setelah anava tersaji pada lampiran 14. Hasilnya tidak berbeda secara bermakna ( $p > 0.05$ ). Dari reratanya terlihat kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut cenderung meningkat.

Kecenderungan perubahan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut selama setahun dari ketiga kelompok akan lebih jelas dengan gambar berikut ini:



Gambar 5.3. Grafik perubahan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut dari tiap kelompok setiap tiga bulan selama setahun.

Dari rerata kepadatan tulang alveol daerah atau di luar daerah bekas cabut pada ketiga kelompok terlihat penyusutan kepadatan tulang ini terjadi pesat selama 3 bulan pertama. Penyusutan ini dapat diatasi dengan pemberian kalsitonin, kalsium dan vitamin C segera setelah pencabutan.

5.2.11. Pengaruh pemberian kalsitonin, kalsium dan vitamin C pada perubahan kadar alkalin fosfatase selama enam bulan setelah pencabutan terlihat dari data dalam tabel berikut ini:

Tabel 5.10  
Kadar alkalin fosfatase (dalam U/l) awal dan 6 bulan  
setelah pencabutan dari ketiga kelompok

	AFK.0	AFK.6	AFU1.0	AFU1.6	AFU2.0	AFU2.6
	158	157	147	157	120	141
	218	185	154	162	154	195
	165	147	212	180	193	176
	169	137	137	133	121	121
	141	124	272	259	169	174
	245	206	187	199	127	141
	117	146	152	156	173	162
	173	150	153	91	136	161
	139	126	117	146	193	217
	185	154	179	201	170	165
	201	178	98	115	168	166
Rerata	173.7	155.5	164.4	163.5	156.7	165.4
Koef.Var	21.35%	16.18%	28.97%	28.02%	17.23%	15.91%

*Keterangan:*

AFK.0, AFK.6: kadar alkalin fosfatase dari kelompok kontrol pada keadaan awal dan 6 bulan setelah cabut.

Koef. var. : koefisien variasi.

Uji t amatan ulangan data masing-masing kelompok disajikan pada lampiran 15. Hasilnya menunjukkan bahwa perubahan kadar alkalin fosfatase yang bermakna hanya terjadi pada kelompok kontrol ( $p < 0.05$  bahkan  $< 0.01$ ). Kadar alkalin fosfatase pada kelompok ini mengalami penurunan. Jadi pemberian kalsitonin memang dapat mempertahankan aktivitas osteoblas. Sekalipun demikian kadar setelah menurun ini masih berada dalam batas normal. Jadi perubahan ini tidak mempunyai makna secara klinis.

## BAB 6

### P E M B A H A S A N

Sampel dalam penelitian ini adalah wanita pasca menopause sehat. Menurut Felig, et al (1987) dan Guyton (1991) sekresi kalsitonin sebanding dengan sekresi hormon kelamin. Wanita mengalami penurunan kadar kalsitonin yang tajam pada usia yang jenis lebih muda daripada pria, sehingga keadaan wanita pasca menopause lebih memungkinkan untuk diamati dalam jangka waktu panjang. Pada penelitian ini tidak dibedakan antara pascamenopause yang baru dan lama, tetapi mereka telah minimal setahun penuh tidak haid. Hal ini untuk meyakinkan tidak adanya lonjakan kadar estrogen.

Sampel dipilih yang tidak menderita hipertensi (menghindari gangguan ginjal yang dapat mengganggu aktivasi vitamin D, sehingga berpengaruh pada penyerapan serta pengeluaran kalsium dan fosfat), tidak asma (menghindari keasaman darah yang dapat mengganggu metabolisme kalsium dan fosfat), tidak Diabetes Mellitus (menghindari lemahnya pertahanan tubuh), tidak rematik, dan tidak hipotiroid, tidak hiperparatiroid, tidak Multiple Myeloma, tidak ada tumor tulang, atau tidak ada proses keganasan lain (penyakit-penyakit ini mendukung resorpsi tulang). Dengan demikian macam dan keadaan penyakit tidak mempengaruhi perbedaan hasil.

Sampel dibagi dalam tiga kelompok secara acak, untuk meminimalkan variasi antar kelompok. Gigi yang dicabut oleh P<sub>2</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, atau M<sub>3</sub>, baik sinistra maupun dekstra asal di rahang bawah. Di bagian ini film dapat berposisi vertikal dan tidak melengkung, sehingga jarak film keujung corong sama. Jadi penghitungan kepadatan tulang alveol tidak bias.

Penjelasan formulir persetujuan (*'inform consent'*) secara lisan juga diberikan kepada keluarga calon, untuk mengurangi hambatan dari pihak keluarga, karena jangka waktu pengamatan yang panjang. Formulir persetujuan dibawa pulang oleh calon untuk dibaca kembali bersama keluarganya selama beberapa hari sampai sebulan. Persetujuan lisan dari calon dikuatkan dengan membubuhkan tandatangan atau cap jempol pada formulir tersebut, untuk membantu mempertahankan calon agar tidak berhenti sebelum pengamatan selesai. Contoh formulir tersaji dalam lampiran 1.

Trauma dan luka pencabutan menyebabkan makrofag dan osteoklas berdatangan ke situ. Kedatangan makrofag selain untuk melawan kuman yang masuk, juga membantu osteoklas meresorpsi tulang. Menurut Peterson, et al (1992) resorpsi tulang dimulai 2-3 hari setelah pencabutan akan menghambat resorpsi. Jadi pemberian perlakuan sehari setelah pencabutan akan menghambat resorpsi. Hal ini terbukti dari lebih sedikitnya penyusutan ketebalan dan kepadatan tulang yang dialami oleh anggota kelompok uji 2.

Menurut Cawson (1984) proses penulangan selesai sekitar enam minggu setelah pencabutan, sedang proses pengapuran masih berlanjut. Umumnya luka pada tulang dianggap pulih setelah tiga bulan. Jangka waktu tiga bulan ini digunakan untuk membedakan mulainya pembeian perlakuan dan menentukan jangka waktu pengamatan. Pengaruh perlakuan pada tulang dewasa memang perlu dikaji ulang pada tulang di luar daerah bekas cabut, untuk mengatasi adanya kemungkinan keterlambatan penyembuhan luka bekas cabut.

Sejumlah faktor yang berpengaruh pada penyembuhan luka bekas cabut telah dikontrol adalah kesehatan umum, kesehatan jaringan setempat, dan pemakaian obat-obatan. Terpenuhinya kebutuhan minimal makanan dapat diyakini karena sebagian besar anggota sampel



berpenghasilan sendiri, dan melalui pembicaraan informal diketahui bahwa menu mereka cukup bervariasi. Tekanan pada daerah bekas cabut dianggap sama, karena semua anggota sampel tidak memakai gigi tiruan pada daerah yang diamati. Walaupun demikian masih ada faktor-faktor lain yang tidak dapat dikontrol yaitu faktor internal, seperti interaksi antar sel (rangsangan ostoblas terhadap osteoklas muda untuk berkembang dewasa), protein morfogenetik tulang, faktor pertumbuhan tulang, dan osteonektin yang dapat berpengaruh pada perbedaan hasil.

Satu faktor lagi yang tidak mampu dikontrol dalam penelitian ini adalah suatu larutan pengembang sewaktu dipakai memroses film. Hal ini dapat berpengaruh pada kehitaman film. Menurut Jenkins (1990) hasil pemrosesan akan optimal kalau suhu larutan pengembang 20°C.

Dengan mengontrol sebanyak mungkin faktor yang berpengaruh pada penyembuhan luka bekas cabut tadi, diharapkan perbedaan hasil yang terjadi semaksimal mungkin merupakan akibat pemberian perlakuan.

Walaupun pada penelitian ini perlakuan menggunakan kombinasi kalsitonin, kalsium, dan vitamin C, bahan yang berpengaruh pada penyusutan tulang hanyalah kalsitonin. Menurut Gennari, et al (1985) pemberian kalsium saja sebanyak 1 g/hari pada penderita osteoporosis tidak dapat menghentikan proses pengeroposan. De Vernejoul, et al (1990) melaporkan pemberian kalsitonin dengan dosis rendah tidak menyebabkan penurunan kadar kalsium darah. Dalam penelitian ini pemberian kalsitonin tetap ditambah kalsium, untuk mempertahankan stabilnya sekresi PTH. Pemberian vitamin C 100 mg/hari dimaksudkan untuk menghindari kurangnya vitamin ini, tetapi tidak cukup berpengaruh pada penyusutan tulang.

Miacalcic semprot hidung yang tidak berasa, tidak berbau dan pemberiannya tidak menimbulkan rasa sakit tentu mengurangi

keengganan sampel untuk terus menerima perlakuan. Menurut Reginster, et al (1988) pemberian dengan cara ini juga menekan timbulnya akibat samping yang dapat timbul pada pemberian dengan penyuntikan.

Gennari-Montagnani (1987) melaporkan bahwa pemberian kalsitonin secara terputus memberi hasil yang lebih baik daripada pemberian secara terus menerus. Frekuensi pemberiannya sesuai dengan cara Rico Lenza, yang berhasil meningkatkan massa tulang pada 80 % anggota sampelnya. Menurut Felig, et al (1987), hanya 70% dari kalsitonin yang disemprotkan bekerja aktif dalam darah. Selama masa pemberian kalsitonin, semua anggota tidak ada yang menderita sesesma. Berat badan anggota tergemuk 70 kg. Jadi dengan setiap kali menyemprot 200 IU kalsitonin, kadar kalsitonin aktif akan bertambah sekitar 2 IU/kg BB. Menurut Azria (1989) dosis ini sudah cukup untuk menghambat kerja osteoklas.

Lebih efektifnya kalsitonin pada tulang berongga yang menyusun sebagian besar tulang alveol, seharusnya memberikan hasil yang jelas dalam keempat indikator penyusutan tulang dalam penelitian ini. Ternyata hanya 2 dari 4 indikator dan perubahan kadar alkalin fosfatase yang berhasil diamati. Hal ini disebabkan oleh sebagian besar (63.64 %) dari gigi yang dicabut merupakan gigi paling distal dalam mulut anggota sampel, sehingga jarak mesiodistal daerah bekas cabut tidak terukur. Selain itu bekurangnya tinggi tulang alveol sesungguhnya jelas terlihat pada krista interdental, tetapi sulit diukur karena penyusutannya tidak rata mendatar dan sulit membuat beberapa foto dengan angulasi yang tepat sama. Persamaan regresi kepadatan tulang dengan prediktor derajat kehitaman film dalam penelitian ini memang layak, karena foto dibuat terhadap fragmen rahang yang masih bergusi. Kepadatan tulang dihitung dari berat basah fragmen rahang bagian interdental yang telah dibuang gusinya, dipotong, lalu ditimbang dengan

timbangan digital. Volume diukur dengan gelas ukur 5 ml yang diisi air, sedang tebal bukolingual diukur dengan jangka sorong. Jadi satuan kepadatan tulang adalah  $\text{mg}/\text{cm}^3/\text{mm}$  sesuai dengan tahapnya. Padahal dengan tomodensitometer kepadatan tulang langsung dalam satuan berat per satuan luas. Kalau satuan kepadatan tulang dalam penelitian ini akan disesuaikan menjadi satuan berat per satuan luas ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ), maka angka kepadatan yang tersaji ini harus dikalikan 10.

Analisis parametrik untuk menguji hipotesis dalam penelitian ini layak dikerjakan karena datanya berupa data ratio, dari anggota sampel yang tidak saling berkait, dan data-data tersebut memenuhi sebaran normal. Menurut Daniel (1974) banyak data dalam bidang kesehatan tidak menyebar normal, tetapi kalau sampel diambil secara acak maka data yang didapat akan mendekati sebaran normal. Selain itu Daniel juga melaporkan bahwa kita jarang mendapat hasil eksperimen yang memenuhi semua asumsi. Jadi syarat minimal penggunaan analisis parametrik adalah data harus memenuhi sebaran normal.

Pengukuran ketebalan rahang akan lebih cermat kalau gips yang dipakai adalah gips kuning, sehingga perubahan karena goresan dapat dihindari. Pada penelitian ini timbulnya goresan diatasi dengan mengukur model segera setelah dilepas, sedang kemungkinan penyusutan-pengembangan model diatasi dengan menyamakan jangka waktu antara pengisian cetakan sampai pelepasan model. Lebih lanjut pencampuran tepung gips dan air yang bagus adalah menurut cara RUDD dan Morrow (1979) yang terbukti hasilnya lebih tahan terhadap daya hancur karena porositasnya rendah.

Dari hasil anava pada lampiran 6, hanya hambatan penyusutan tebal bukolingual yang bermakna setelah 6 bulan pencabutan. Hasil uji t setelah anava membuktikan bahwa perlakuan menyebabkan sedikitnya penyusutan tebal tulang; tetapi lebih awalnya perlakuan

tidak menyebabkan perbedaan banyaknya penyusutan. Hal ini tidak didapat oleh de Vernejoul, et al (1990) dan Ubios, et al (1991), karena mereka memberi kalsitonin dalam jangka waktu pendek (2 bulan dan 14 hari) dan segera mengamati hasilnya. Dalam waktu sependek itu kalsitonin belum cukup mewujudkan pengaruhnya.

Walaupun penyusutan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut pada ketiga kelompok setelah 6 bulan pencabutan tidak berbeda makna (lampiran 6), tetapi reratanya (lampiran 5) berbeda banyak. Oleh karena itu analisis dilanjutkan untuk melihat kecenderungan perubahannya selama setahun. Penurunan kepadatan tulang secara bermakna, khususnya selama 3 bulan pertama, yang dialami oleh kelompok kontrol dan kelompok uji 1 menunjukkan bahwa perlakuan selain menghambat penyusutan ketebalan juga dapat menghambat penyusutan kepadatan.

Lebih banyaknya penyusutan kepadatan tulang daerah bekas cabut yang dialami oleh kelompok uji 1 dibanding kelompok uji 2 membuktikan bahwa lebih awal perlakuan diberikan, hasilnya cenderung lebih baik.

Lebih lambat terwujudnya pengaruh perlakuan dalam hal kepadatan dibanding dengan hal ketebalan mungkin disebabkan oleh lamanya proses penyembuhan akibat kalsitonin, seperti yang dilaporkan oleh Foster dan Kronmann (1974) serta Ubios, et al (1991).

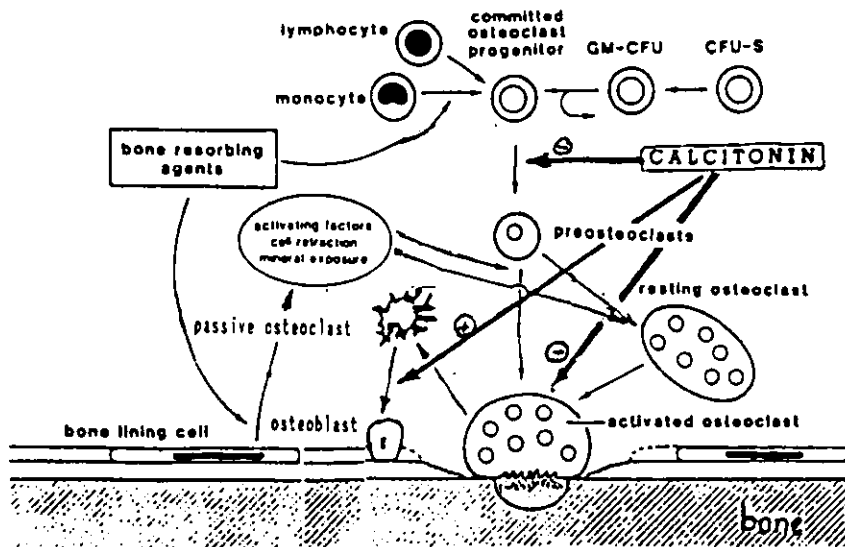
Kaji silang pengaruh perlakuan pada tulang dewasa adalah dengan membandingkan perubahan kepadatan tulang daerah bekas cabut dan perubahan kepadatan tulang di luar daerah bekas cabut dari kelompok uji 1 mulai 3 bulan setelah pencabutan (lampiran 8 dan 12). Hasilnya ternyata keduanya tidak berubah bermakna. Walaupun demikian, untuk menghindari kemungkinan adanya kelambatan penyembuhan, pengaruh perlakuan terhadap tulang dewasa sebaiknya dilihat dari perubahan kepadatan tulang di luar daerah bekas cabut. Data perubahan kepadatan

daerah bekas cabut dipakai untuk mengetahui pengaruh saat mulainya pemberian perlakuan yang berbeda.

Perbedaan perubahan kepadatan daerah bekas cabut dan di luar daerah bekas cabut selama 3 bulan pertama yang dialami oleh kelompok uji 1 mungkin disebabkan oleh jumlah osteoklas pada daerah luka lebih banyak daripada daerah yang tidak teluka. Ini membuktikan bahwa luka membuat osteoklas maupun makrofag berdatangan ke situ. Hal yang sama juga dialami oleh anggota kelompok kontrol, tetapi tidak terjadi pada kelompok uji 2 karena kerja osteoklas dihambat oleh perlakuan yang diberikan sejak awal.

Dari analisis perubahan kepadatan tulang di luar daerah bekas cabut selama setahun pada tiap kelompok (lampiran 11,12,13) juga membuktikan bahwa perlakuan bukan hanya dapat menghambat penyusutan tulang; tetapi juga cenderung menambah kepadatannya. Jadi perlakuan juga efektif bagi tulang yang tidak mengalami osteoporosis.

Bertambahnya kepadatan tulang pada kedua kelompok uji ini disebabkan oleh dua hal. Pertama, oleh terhentinya resorpsi tulang akibat pengkerutan osteoklas aktif, sementara sel asal tulang yang pluripoten cenderung berkembang menjadi osteoblas. Dengan demikian pembentukan osteoklas baru terhambat; begitu juga pengaktifan osteoklas baru. Kedua, ada kemungkinan disebabkan oleh kemampuan kalsitonin merubah osteoklas pasif menjadi osteoblas sesuai dengan pendapat Chambers, et al (1986). Perubahan ini dapat terjadi karena kedua sel tersebut berasal dari sel induk (*stem cell*) yang sama. Secara biomolekuler, kemungkinan kalsitonin secara tak langsung: (1) merangsang terbentuknya reseptor pencegah transkripsi DNA pengatur produksi enzim-enzim osteoklas, dan (2) merangsang induser bagi transkripsi gen-gen pemroduksi enzim-enzim ciri osteoblas. Belum diketahui bagaimana hal ini berlangsung, sehingga belum dapat dijelaskan keseluruhan proses secara runut. Gambar pengaruh kalsitonin pada osteoklas berubah menjadi skema pada gambar 6.1 di halaman berikut ini.



*Gambar 4. Skema sasaran kerja kalsitonin pada osteoklas (modifikasi dari Bronner, F., and Worrell, R.V., 1994, A Basic Primer in Orthopaedics, p. 14).*

Kecenderungan lebih baiknya hasil dari perlakuan yang diberikan lebih awal, walaupun belum terbukti bermakna secara klinis, terlihat dari: (1) lebih sedikitnya rerata penyusutan kepadatan tulang alveol di daerah bekas cabut selama setahun (berbeda  $2.059 \text{ mg/cm}^3/\text{mm}$ ; (2) lebih banyaknya rerata pertambahan kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut (berbeda  $0.138 \text{ mg/cm}^3/\text{mm}$ ); dan (3) kadar alkalin fosfatase yang cenderung meningkat.

Rerata kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut dari ke 33 anggota pada awal  $29.528 \text{ mg/cm}^3/\text{mm}$ ; sedang kepadatan tulang alveol di luar daerah bekas cabut adalah  $23.172 \text{ mg/cm}^3/\text{mm}$  (lampiran 5). Jadi kepadatan awal tulang alveol di daerah bekas cabut lebih padat daripada di luar daerah bekas cabut. Hal ini disebabkan oleh adanya lapisan tulang padat yang tipis pada 'socket', yang akan hilang karena remodeling pada penyembuhan luka.

Uji t amatan ulangan kadar alkalin fosfatase yang bermakna hanya pada kelompok kontrol dan tidak bermakna pada kelompok uji; bahkan kelompok uji 2 cenderung meningkat (lampiran 15) ini mendukung kesimpulan bahwa perlakuan memang dapat menghambat penyusutan tulang alveol dan lebih awal pemberian perlakuan cenderung lebih baik hasilnya.

## BAB 7

### SIMPULAN dan SARAN

#### 7.1. Simpulan

Dari analisis dan pembahasan di depan dapat disimpulkan:

- a. Pemberian kalsitonin ditambah kalsium dan vitamin C pada wanita pascamenopause dapat menghambat penyusutan tulang alveol, ditinjau dari ketebalan dan kepadatan tulang daerah bekas cabut.
- b. Lebih awal pemberian kalsitonin ditambah kalsium dan vitamin C pada wanita pascamenopause, cenderung memberi hasil yang lebih baik, ditinjau dari lebih sedikitnya penyusutan ketebalan dan penyusutan kepadatan tulang alveol daerah bekas cabut.

#### 7.2. Saran

Setelah melihat hasil analisis dan pembahasan di depan ada beberapa hal yang dapat disarankan:

- a. Penggunaan kalsitonin, ditambah kalsium dan vitamin C bagi para wanita pascamenopause, terutama segera setelah pencabutan gigi.
- b. Melanjutkan pengamatan penelitian ini dalam jangka waktu yang lebih lama, untuk mengetahui saat perlunya kita memberi tambahan kalsitonin.
- c. Perlakuan ini terbukti dapat meningkatkan kepadatan tulang alveol di luar bekas cabut (tulang dewasa), tetapi perlu dibuktikan apakah tahanan geligi tiruan penuh pada pasien yang sebelumnya diberi perlakuan ini memang bertahan lebih lama.

- d. Agar dapat diterapkan pada populasi yang lebih luas, sebaiknya diteliti pengaruh bahan ini sehubungan dengan beda lamanya menopause (baru dan lama), beda jenis kelamin (pria dan wanita), dan pada macam-macam penyakit yang umumnya dialami oleh orang berusia di atas 50 tahun.
- e. Lebih lanjut diteliti dosis, frekuensi, dan lama pemberian kalsitonin yang paling efisien pada masing-masing keadaan itu (point d).



## KEPUSTAKAAN

- Avioli, LV. and Krane, SM. 1990. *Metabolic Bone Disease and clinically related disorders. 2nd.edition.* Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo : pp. 8-15, 21-4.
- Azria, M. 1989. *Miacalcic-Calcitonin Sandoz.* London: Meditext Ltd. pp. 9, 20, 31-42, 50-61.
- Biller, BMK. et al, 1989. Mechanisms of Osteoporosis in Adult and Adolescent Women with Anorexia Nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 68(3) : 548-54.
- Body, JJ., Struelens, M., Borkowski, A., and Mandart, G., 1989. Effect of Estrogens and Calcium on Calcitonin Secretion in Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 68(1) : 223-6.
- Boucher, CO., Hickey, JC., Zarb, GA. 1975. *Prosthetic Treatment for Edentulous Patients.* St. Louis : The CV. Mosby, pp. 62.
- Bronner, F. and Worrell, RV., 1991. *A Basic Science Primer in Orthopaedics.* Baltimore-Hongkong-London-Munich-San Francisco-Sydney-Tokyo: Williams and Wilkins, pp. 14,24,53,186.
- Cawson, RA., 1987. *Essentials of Dental Surgery and Pathology 4<sup>th</sup> ed.* Edinburg-London-Melbourne-New York : Churchill Livingstone, p. 145.
- Chambers, TJ, Chambers, JC, Symonds, J, Darby, JA, 1986 The Effect of Human Calcitonin on the Cytoplasmic Spreading of Rat Osteoclasts. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 63 : 1080-5.
- Daniel, WW., 1974. *Biostatistic a foundation.* Philadelphia : WB. Saunders Co., pp. 84, 160, 204, 373.
- Darnell, J., Lodish, H., Baltimore, D., 1990. *Molecular Cell Biology 2<sup>nd</sup> ed.* New York : W.H. Freeman and Company, p. 910.
- De C. Weiss, E. 1985. Comparison of Aminohydroxypropylidene Diphosphate, Mithramycin and Corticosteroids/calcitonin in treatment of cancer associated Hypercalcemia. *Lancet* 2 (Oct. 26) : 907-10.
- De Vernejoul, MC., et al, 1990. Effect of Calcitonin Administration on Young Pig Trabecular Bone Remodeling. *Bone*, 11 : 29-33.

- Felig, P, Baxter, JD., Broadus, AE., Frohman, LA., 1987. *Endocrinology and Metabolism 2<sup>nd</sup> ed.* New York-St. Louis-San Fransisco-Auckland-Bogota-Hamburg-Lisbon-London-Panama-Paris-San Juan-Sao Paulo-Singapore-Sydney-Tokyo-Toronto : Mc. Graw-Hill Book Company, pp 123,1206,1332-44,1443,1456-58.
- Ferrier, J., Ward, A., Kanehisa, J., Heersche, JNM., 1986. Electrophysiological Responses of Osteoclasts to Hormones. *Journal of Cellular Physiology* 128 : 23-6.
- Foster, SC., and Kronman, JH., 1974. The effect of topical thyrocalcitonin on the extraction sites in the jaw of dogs. *Oral Surgery*, 38(6) : 866-73.
- Gennari, CSM., et al, 1985. Comparative Effects on Bone Mineral Content of Calcium and Calcium Plus Salmon Calcitonin Given in Two Different Regimens in Postmenopausal Osteoporosis. *Current Therapeutic Research*, 38 (3) : 455-64.
- Greenberg, C., et al, 1986. Effects of Estradiol and Progesterone on Calcitonin Secretion. *Endocrinology* 118(6) : 2594-98.
- Guyton, AC., 1991. *Textbook of Medical Physiology 7<sup>th</sup> ed.* Philadelphia-London-Toronto-Mexico City-Rio de Janeiro- Sydney-Tokyo-Hongkong : W.B. Saunders Company, pp. 732, 782-6, 861, 868-883, 891-2, 905, 910.
- Jenkins, D. 1990. *Radiographic Photography and Imaging Processes.* Lancaster-Boston-The Haque-Dordrecht : MTP Press Limited. pp. : 12.
- Kahn, AJ., and Partridge, NC., 1987. New Concept in Bone Remodeling : An Expanding Role for the Osteoblast. *Am. J. Otolaryngol.* 8 : 258-64.
- Klemetti, E. and Vainio, P., 1993. Effect of bone mineral density in skeleton and mandible on extraction of teeth and clinical alveolar height. *J. Prosthet. Dent.* 69 : 21-5.
- Kribbs, PJ., 1990. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J. Prosthet. Dent.* 63(2) : 218-22.
- Mazzuoli, GF., et al 1985. Metabolic and Bone Effects of Salmon Calcitonin in Postmenopausal Osteoporosis : a Controlled Double-Blind Clinical Study. *Excerpta Medica International Congress Series No.663:* 129-36.

- McDermott, MT., and Kidd, GS., 1987. The Role of Calcitonin in the Development and Treatment of Osteoporosis. *Endocrine Review*, 8 (4): 377-90.
- Moyers, RE., 1988. *Handbook of Orthodontics 4<sup>th</sup> ed.* Chicago-London-Boca Raton: Year Book Medical Publishers, Inc., pp. 317-8.
- Ortman, LE., Casey, DM., and Deers, M., 1992. Bioelectric stimulation and residual ridge resorption. *J. Prosthet. Dent.* 67 : 67-71.
- Ozoran, K., et al, 1989. Calcitonin and Calcium Combined Therapy in Osteoporosis : Effects on Vertebra Trabecular Bone Density. *J.int.med.Res.* 17 : 395-400.
- Parfitt, K., 1989. *Martindale The Extra Pharmacopoeia 29<sup>th</sup> ed.* London: The Pharmaceutical Press, pp. 1073-1075.
- Peterson, LJ., Indresano, AT., Marciani, RD., Roser, SM., 1992. *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery.* Philadelphia : JB. Lippincott Co. pp 11, 1173.
- Phillips, 1982. *Science of Dental Materials 9<sup>th</sup> ed.* Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Co. pp. 69-88.
- Pocock, SJ., 1983. *Clinical Trials. A practical Approach.* Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore : John Wiley & Sons, pp 125, 128.
- Prince, RL., Dick, IM., and Price, RI., 1989. Plasma Calcitonin Levels are not lower than normal in Osteoporotic Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 68(3) : 684.
- Rasmussen, H., et al, 1980. Effect of Combined Therapy with Phosphate and Calcitonin on Bone Volume in Osteoporosis. *Metabolic Bone Disease & Related Research* pp. 107-11.
- Reginster, JY., et al, 1987. 1-Year Controlled Randomised Trial of Prevention of Early Postmenopausal Bone Loss by Intranasal Calcitonin. *The Lancet*, Dec. 26:1481-3.
- Reginster, JY., et al, 1988. Is there any place for salmon calcitonin in prevention of postmenopausal bone loss. *Gynec. Endocr.* 2 : 195-204.

- Ruegsegger, P. and Dambacher, MA., (1989). The effect of calcitonin and calcium on peripheral bone density in cases with postmenopausal osteoporosis. *Calcif.Tiss.Int* 44:153.
- Ruppel, Peggy L. (1985). Intranasal Calcitonin and Plasma Calcium Concentration in Normal Subjects. *Br. Med. J.* 290 : 1390 - 1391 (May 11).
- Ubios, AM., Furno, GJ., Guglielmotti, MB., 1991. Effect of calcitonin on alveolar wound healing. *J.Oral Pathol. Med.* 20: 322-4.
- Vaananen, H., et al, 1988. Mechanism of osteoclast mediated bone resorption. *Antales Chirurgiae et Gynaeco-logiae* 77 : 193-6.
- Wallach, S., et al, 1977. Effect of salmon calcitonin on skeletal mass in osteoporosis. *Current Therapeutic Research* 22(4) : 556-72.

Lampiran 1

Surabaya, Desember 1992

Para Ibu yang terhormat,

Kami para dokter gigi yang bekerja di bidang pendidikan mengupayakan kemajuan pelayanan kepada masyarakat.

Gigi kita dapat begitu rusak, walaupun sudah kita sikat setiap hari. Hal ini dapat disebabkan oleh kualitas gigi yang jelek atau bentuk gigi yang cembung atau berliku dalam. Jika tak dapat dipertahankan lagi, maka gigi perlu dicabut. Dengan banyaknya gigi yang dicabut maka kita sulit mengunyah makanan dengan baik, perut kita dapat menjadi sakit karenanya, paras kita terganggu, bicara pun kurang jelas. Keadaan ini mendorong keinginan kita untuk memakai gigi tiruan.

Pemakaian gigi tiruan sering menjadi masalah. Misalnya tak enak karena belum biasa, tidak dapat merasakan makanan, sakit karena lecet atau terjepit. Gigi tiruan yang semula pas ukurannya, lama kelamaan menjadi begitu kendor. Keadaan ini memerlukan perbaikan gigi tiruan, karena tulang rahang kita menyusut. Sebaiknya pemakaian gigi tiruan diperiksa 6 bulan atau setahun sekali.

Umumnya wanita, terutama yang sudah tidak haid mengalami penyusutan tulang lebih awal pada pria. Kalau penyusutan banyak, dokter gigi akan menyarankan suatu operasi pada ahlinya, agar gigi tiruan dapat lebih stabil. Mungkin hal ini merisaukan pasien, karena khawatir sakit, tidak dapat makan selama beberapa waktu, atau mungkin perlu tinggal di rumah sakit, selain biaya besar yang perlu dikeluarkan sekaligus. Penyusutan yang banyak juga melanda tulang-tulang lain. Buktinya kita lebih banyak melihat garis pinggang yang miring, bungkuk, sakit pada pinggang, patah tulang karena benturan ringan, terjadi pada wanita tua. Hal ini disebabkan karena tulang mengalami pengeroposan.

Sesungguhnya telah lama ditemukan obat untuk menghentikan pengeroposan ini. Selama itu juga telah banyak ahli meneliti penggunaan obat tersebut, khasiatnya terbukti baik dan efek sampingnya hampir tidak ada. Mengetahui hasil tersebut, saya ingin mencobanya untuk menghambat penyusutan rahang pada Ibu-ibu yang sehat dan dicabut gerahamnya. Seandainya obat itu tidak berkasiat bagi rahang, Ibu tidak akan rugi karena obat ini dapat mencegah pengeroposan tulang lain.

Untuk menjadi peserta dalam penelitian ini para Ibu perlu di periksa darahnya 2 kali, agar tahu sehat tidaknya. Pada waktunya para Ibu akan saya kunjungi ke rumah untuk disemprot hidungnya, di beri kalk dan vitamin C setiap hari selama 10 hari dalam sebulan, dan diulang 3 kali. Selain itu ibu-ibu akan dikontrol 3 bulan sekali selama setahun, untuk dibandingkan dengan Ibu lain yang tidak diberi obat. Pada waktu kontrol para Ibu hanya akan difoto dan dicetak rahangnya.

Perlu diketahui bahwa semua obat dan pengontrolan diberikan

secara cuma-cuma (gratis). Tetapi saya tidak akan membuat atau menanggung biaya pembuatan gigi tiruan untuk Ibu. Saya juga tidak melayani pencabutan atau penambalan gigi lain.

Kalau Ibu bersedia mencoba obat ini dan bersedia diamati, silahkan Ibu menandatangani atau memberi cap jempol pada isian di bawah ini, dan mengembalikannya pada saya.

Atas kesediaan Ibu saya menyampaikan terima kasih sekali.

Hormat saya

Drg. Sri Kentjaningsih, MS.

-----potong di sini-----

**SURAT PERNYATAAN BERSEDIA MENJADI ANGGOTA SAMPEL**

Yang bertanda tangan di bawah ini saya,

n a m a :

alamat :

setelah membaca dan mendengar keterangan di atas, serta mengerti maksudnya, dengan ini menyatakan :

Bersedia menjadi peserta penelitian, dan akan memenuhi petunjuk petugas sesuai dengan tujuan yang tercantum di atas, guna berhasilnya penelitian yang berjudul :  
Menghambat penyusutan tulang alveol daerah bekas cabut dengan kalsitonin pada wanita pasca menopause.

Surat pernyataan ini saya tanda tangani dalam keadaan sadar, tanpa ada paksaan dari siapapun.

Surabaya,  
Yang menyatakan,

( )

## Lampiran 2

Umur, nomer gigi, lama tak haid, tensi  
para anggota sampel dalam penelitian ini

-----  
No.: Umur(th) Gigi Tak haid(th) Tensi  
-----

## Kelompok kontrol :

1.	57	<u>71</u>	9	125/75
2.	66	<u>16</u>	4	125/85
3.	47	<u>71</u>	1	130/85
4.	60	<u>61</u>	15	125/70
5.	56	<u>16</u>	1	105/80
6.	45	<u>17</u>	6	125/85
7.	50	<u>16</u>	10	150/85
8.	60	<u>61</u>	8	145/85
9.	48	<u>16</u>	1	125/80
10.	50	<u>71</u>	2	140/85
11.	50	<u>61</u>	1.5	125/80

## Kelompok uji 1 :

1.	55	<u>71</u>	1	140/80
2.	49	<u>61</u>	5	115/60
3.	55	<u>16</u>	17	110/70
4.	58	<u>81</u>	10	120/80
5.	48	<u>61</u>	1	130/85
6.	47	<u>16</u>	1	115/85
7.	54	<u>16</u>	5	115/75
8.	47	<u>18</u>	3	110/85
9.	47	<u>61</u>	8	125/80
10.	50	<u>17</u>	1	120/80
11.	57	<u>18</u>	2	125/85

## Kelompok uji 2 :

1.	63	<u>15</u>	15	130/80
2.	44	<u>71</u>	1	135/85
3.	47	<u>81</u>	1	125/75
4.	55	<u>71</u>	5	120/75
5.	54	<u>71</u>	5	130/85
6.	58	<u>18</u>	10	120/75
7.	57	<u>71</u>	18	115/85
8.	54	<u>17</u>	3	115/75
9.	49	<u>61</u>	5	125/85
10.	49	<u>18</u>	4	120/85
11.	55	<u>16</u>	10	120/80

## Lampiran 3

## Hasil pemeriksaan darah dari tiap kelompok

Darah : satuan	KK rerata $\pm$ KV	KE1 rerata $\pm$ KV	KE2 rerata $\pm$ KV	batas normal
Hb (g/dl)	12.3 $\pm$ 13.28%	12.33 $\pm$ 17.09%	12.3 $\pm$ 13.73%	11.4-15.1
Lekosit(x 10 <sup>3</sup> /ul)	6.76 $\pm$ 59.88%	6.89 $\pm$ 25.99%	6.74 $\pm$ 19.57%	4.3-11.3
Trombosit(x 10 <sup>3</sup> /ul)	289.7 $\pm$ 42.08%	241.7 $\pm$ 36.47%	208.5 $\pm$ 29.46%	50-350
Gula puasa(mg/dl)	95.5 $\pm$ 24.41%	107.6 $\pm$ 9.51%	107.6 $\pm$ 8.42%	< 120
Gula 2 jpp.(mg/dl)	102.2 $\pm$ 32.1%	125 $\pm$ 14.2%	134.1 $\pm$ 21.63%	< 140
BUN(mg/dl)	9.95 $\pm$ 21.08%	10.53 $\pm$ 22.33%	10.86 $\pm$ 23.73%	10-20
Ca (mg/dl)	9.32 $\pm$ 6.61%	9.73 $\pm$ 15.5%	10.13 $\pm$ 7.5%	8.3-10.4
P (mg/dl)	4.87 $\pm$ 9.97%	4.17 $\pm$ 12.53%	4.24 $\pm$ 10.64%	3.0-4.7
Alk. fosfatase(U/l)	173.7 $\pm$ 21.35%	164.4 $\pm$ 28.97%	156.7 $\pm$ 17.23%	73-207
Kreatinin serum(mg/dl)	0.71 $\pm$ 10.41%	0.73 $\pm$ 15.12%	0.80 $\pm$ 12.5%	< 1.2
TSHs (uU/ml)	2.14 $\pm$ 60.73%	1.76 $\pm$ 57.81%	1.4 $\pm$ 48.65%	0.25-3.1



## Lampiran .

Paket : SPS (Seri Program Statistik)  
 Modul : Uji Asumsi  
 Program : Uji Normalitas Sebaran  
 Edisi : Sutrisno Hadi dan Seno Pamardiyanto  
 Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia  
 Versi IBM/IN; Hak Cipta (c) 1993, Dilindungi

Nama Ubahan X 1	: TEBAL AWAL	= Rekaman Nomor : 5
Nama Ubahan X 2	: KEPADATAN DAERAH BEKAS CABUT AWAL	= Rekaman Nomor : 4
Nama Ubahan X 3	: KEPADATAN DAERAH LAIN AWAL	= Rekaman Nomor : 2
Nama Ubahan X 4	: SELISIH KETEBALAN 6 BULAN	= Rekaman Nomor : 6
Nama Ubahan X 5	: SELISIH KEPADATAN DAERAH BEKAS CABUT 6 BULAN	= Rekaman Nomor : 15
Nama Ubahan X 6	: SELISIH KEPADATAN DAERAH LAIN 6 BULAN	= Rekaman Nomor : 16
Nama Ubahan X 7	: INDEKS GIZI	= Rekaman Nomor : 7
Nama Ubahan X 8	: KADAR ALKALIN FOSFATASE AWAL	= Rekaman Nomor : 11
Nama Ubahan X 9	: KADAR KREATININ SERUM AWAL	= Rekaman Nomor : 13

## \*\* TABEL RANGKUMAN - REKAMAN : 5

Klas	fo	fh	D	DD	DD/fh
10	0	0.27	-0.27	0.07	0.27
9	2	0.91	1.09	1.18	1.29
8	2	2.61	-0.61	0.38	0.14
7	3	5.25	-2.25	5.08	0.97
6	10	7.45	2.55	6.51	0.87
5	9	7.45	1.55	2.41	0.32
4	2	5.25	-3.25	10.59	2.01
3	3	2.61	0.39	0.15	0.06
2	2	0.91	1.09	1.18	1.29
1	0	0.27	-0.27	0.07	0.27

Total 33 33.00 0.00 -- 7.50 db = 9 p = 0.585  
 Sebarannya : normal.

## \*\* TABEL RANGKUMAN - REKAMAN : 4

Klas	fo	fh	D	DD	DD/fh
10	0	0.27	-0.27	0.07	0.27
9	1	0.91	0.09	0.01	0.01
8	3	2.61	0.39	0.15	0.06
7	4	5.25	-1.25	1.57	0.30
6	9	7.45	1.55	2.41	0.32
5	6	7.45	-1.45	2.10	0.28
4	5	5.25	-0.25	0.06	0.01
3	5	2.61	2.39	5.69	2.18
2	0	0.91	-0.91	0.84	0.91
1	0	0.27	-0.27	0.07	0.27

Total 33 33.00 0.00 -- 4.62 db = 9 p = 0.866  
 Sebarannya : normal.

\*\* TABEL RANGKUMAN - REKAMAN : 2

Klas	fo	fh	D	DD	DD/fh
10	1	0.27	0.73	0.53	1.97
9	1	0.91	0.09	0.01	0.01
8	1	2.61	-1.61	2.60	1.00
7	7	5.25	1.75	3.05	0.58
6	5	7.45	-2.45	5.99	0.80
5	9	7.45	1.55	2.41	0.32
4	6	5.25	0.75	0.56	0.11
3	2	2.61	-0.61	0.38	0.14
2	1	0.91	0.09	0.01	0.01
1	0	0.27	-0.27	0.07	0.27
Total	33	33.00	0.00	--	5.21

db = 9      p = 0.816  
Sebarannya : normal.

\*\* TABEL RANGKUMAN - REKAMAN : 6

Klas	fo	fh	D	DD	DD/fh
10	0	0.27	-0.27	0.07	0.27
9	1	0.91	0.09	0.01	0.01
8	3	2.61	0.39	0.15	0.06
7	2	5.25	-3.25	10.59	2.01
6	13	7.45	5.55	30.82	4.14
5	2	7.45	-5.45	29.68	3.99
4	7	5.25	1.75	3.05	0.58
3	4	2.61	1.39	1.92	0.74
2	1	0.91	0.09	0.01	0.01
1	0	0.27	-0.27	0.07	0.27
Total	33	33.00	0.00	--	12.07

db = 9      p = 0.209  
Sebarannya : normal.

\*\* TABEL RANGKUMAN - REKAMAN : 15

Klas	fo	fh	D	DD	DD/fh
10	0	0.27	-0.27	0.07	0.27
9	2	0.91	1.09	1.18	1.29
8	2	2.61	-0.61	0.38	0.14
7	4	5.25	-1.25	1.57	0.30
6	8	7.45	0.55	0.30	0.04
5	9	7.45	1.55	2.41	0.32
4	4	5.25	-1.25	1.57	0.30
3	3	2.61	0.39	0.15	0.06
2	1	0.91	0.09	0.01	0.01
1	0	0.27	-0.27	0.07	0.27
Total	33	33.00	0.00	--	3.00

db = 9      p = 0.964  
Sebarannya : normal.

\*\* TABEL RANGKUMAN - REKAMAN : 16

Klas	fo	fh	D	DD	DD/fh
10	0	0.27	-0.27	0.07	0.27
9	1	0.91	0.09	0.01	0.01
8	3	2.61	0.39	0.15	0.06
7	5	5.25	-0.25	0.06	0.01
6	8	7.45	0.55	0.30	0.04
5	9	7.45	1.55	2.41	0.32
4	4	5.25	-1.25	1.57	0.30
3	2	2.61	-0.61	0.38	0.14
2	0	0.91	-0.91	0.84	0.91
1	1	0.27	0.73	0.53	1.97
Total	33	33.00	0.00	--	4.04

db = 9      p = 0.909  
Sebarannya : normal.

- REKAMAN : 17

Klas	fo	fh	D	DD	DD/fh
10	0	0.27	-0.27	0.07	0.27
9	1	0.91	0.09	0.01	0.01
8	3	2.61	0.39	0.15	0.06
7	4	5.25	-1.25	1.57	0.30
6	10	7.45	2.55	6.51	0.87
5	9	7.45	1.55	2.41	0.32
4	2	5.25	-3.25	10.59	2.01
3	2	2.61	-0.61	0.38	0.14
2	1	0.91	0.09	0.01	0.01
1	1	0.27	0.73	0.53	1.97
Total	33	33.00	0.00	--	5.97

db = 9      p = 0.743  
Sebarannya : normal.

- REKAMAN : 11

Klas	fo	fh	D	DD	DD/fh
10	1	0.27	0.73	0.53	1.97
9	1	0.91	0.09	0.01	0.01
8	2	2.61	-0.61	0.38	0.14
7	3	5.25	-2.25	5.08	0.97
6	10	7.45	2.55	6.51	0.87
5	6	7.45	-1.45	2.10	0.28
4	7	5.25	1.75	3.05	0.58
3	3	2.61	0.39	0.15	0.06
2	0	0.91	-0.91	0.84	0.91
1	0	0.27	-0.27	0.07	0.27
Total	33	33.00	0.00	--	6.06

db = 9      p = 0.734  
Sebarannya : normal.

REKAMAN : 13

Klas	fo	fh	D	DD	DD/fh
10	1	0.27	0.73	0.53	1.97
9	0	0.91	-0.91	0.84	0.91
8	4	2.61	1.39	1.92	0.74
7	1	5.25	-4.25	10.09	3.44
6	9	7.45	1.55	2.41	0.32
5	10	7.45	2.55	6.51	0.87
4	4	5.25	-1.25	1.57	0.30
3	4	2.61	1.39	1.92	0.74
2	0	0.91	-0.91	0.84	0.91
1	0	0.27	-0.27	0.07	0.27
Total	33	33.00	0.00	--	10.48

db = 9      p = 0.313  
Sebarannya : normal.

## Lampiran 5

## TABEL STATISTIK

Sumber	Ubahan	N	EX	EX <sup>2</sup>	Rerata	SB	
							Cetakan Ke - 1 / 1
							Paket : SPS (Seri Program Statistik)
							Modul : Statistik Deskriptif
							Program : Statistik Induk 1-Jalur
							Edisi : Sutrisno Hadi dan Seno Pamardiyanto
							Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
							Versi IBM/IN, Hak Cipta (c) 1993 Dilindungi
A1	X1	11	139.200	1,768.597	12.655	0.842	Nama Ubahan X 1 : TEBAL AWAL
	X2	11	370.050	12,764.110	33.641	5.615	Nama Ubahan X 2 : KEPADATAN DAERAH BEKAS CABUT
	X3	11	285.654	7,594.090	25.969	4.196	Nama Ubahan X 3 : KEPADATAN DAERAH LAIN AWAL
	X4	11	26.910	70.434	2.446	0.678	Nama Ubahan X 4 : SELISIH TEBAL 6 BULAN
	X5	11	41.103	274.008	3.737	3.470	Nama Ubahan X 5 : SELISIH KEPADATAN DAERAH BEKAS
	X6	11	20.964	139.543	1.906	3.156	Nama Ubahan X 6 : SELISIH KEPADATAN DAERAH LAIN
	X7	11	27.991	72.871	2.545	0.406	Nama Ubahan X 7 : INDEKS GIZI
	X8	11	1,911.000	345,745.000	173.727	37.084	Nama Ubahan X 8 : KADAR ALKALIN FOSFATASE AWAL
	X9	11	7.810	5.600	0.710	0.074	Nama Ubahan X 9 : KADAR KREATININ SERUM AWAL
A2	X1	11	135.990	1,687.749	12.363	0.809	Nama Jalur Klasifikasi A : KELOMPOK
	X2	11	317.057	9,252.822	28.823	3.379	Nama Klasifikasi A 1 : KELOMPOK KONTROL
	X3	11	248.342	5,674.400	22.577	2.602	Nama Klasifikasi A 2 : KELOMPOK EKSPERIMEN 1
	X4	11	16.510	34.377	1.501	0.900	Nama Klasifikasi A 3 : KELOMPOK EKSPERIMEN 2
	X5	11	28.654	170.360	2.605	3.094	
	X6	11	1.039	99.129	0.094	3.147	
	X7	11	28.056	72.990	2.551	0.378	
	X8	11	1,800.000	319,838.000	164.364	47.611	
	X9	11	8.000	5.940	0.727	0.110	
A3	X1	11	137.830	1,754.387	12.530	1.655	Jalur Klasifikasi A = Rekaman Nomor : 1
	X2	11	287.333	7,679.453	26.121	4.171	Ubahan X 1 = Rekaman Nomor : 5
	X3	11	230.655	4,932.749	20.969	3.102	Ubahan X 2 = Rekaman Nomor : 4
	X4	11	18.990	37.646	1.726	0.697	Ubahan X 3 = Rekaman Nomor : 2
	X5	11	20.143	137.072	1.831	3.165	Ubahan X 4 = Rekaman Nomor : 6
	X6	11	-10.422	26.618	-0.947	1.294	Ubahan X 5 = Rekaman Nomor : 15
	X7	11	28.128	72.708	2.557	0.280	Ubahan X 6 = Rekaman Nomor : 16
	X8	11	1,724.000	277,494.000	156.727	27.011	Ubahan X 7 = Rekaman Nomor : 17
	X9	11	8.800	7.140	0.800	0.100	Ubahan X 8 = Rekaman Nomor : 11
							Ubahan X 9 = Rekaman Nomor : 13
Total	X1	33	413.020	5,210.734	12.516	1.138	Cacah Kasus Semula : 33
	X2	33	974.440	29,696.390	29.528	5.370	Cacah Data Hilang : 0
	X3	33	764.651	18,201.240	23.171	3.886	Cacah Kasus Jalan : 33
	X4	33	62.410	142.457	1.891	0.874	
	X5	33	89.900	581.440	2.724	3.243	
	X6	33	11.581	265.290	0.351	2.857	
	X7	33	84.175	218.569	2.551	0.347	
	X8	33	5,443.000	943,077.000	164.939	37.630	
	X9	33	24.610	18.680	0.746	0.101	

Lampiran 6

\*\* TABEL RANGKUMAN ANALISIS VARIANSI 1-JALUR

Paket : SPS (Seri Program Statistik)  
 Modul : Anava 6 (Pilihan)  
 Program : Analisis Variansi 1-Jalur (Anava A)  
 Edisi : Sutrisno Hadi dan Seno Pamardiyanto  
 Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia  
 Versi IBM/IN, Hak Cipta (c) 1993 Dilindungi UU

Sumber	Ubahan	JK	db	RK	F	R <sup>2</sup>	p	
Antar A	X1	0.472	2	0.236	0.173	0.011	0.843	
	X2	319.208	2	159.604	7.935	0.346	0.002	
	X3	143.330	2	71.665	6.323	0.297	0.005	
	X4	5.365	2	2.682	4.222	0.220	0.024	
	X5	20.204	2	10.102	0.958	0.060	0.603	
	X6	45.862	2	22.931	3.194	0.176	0.054	
	X7	0.001	2	0.000	0.003	0.000	0.997	
	X8	1,594.970	2	797.485	0.547	0.035	0.589	
	X9	0.050	2	0.025	2.724	0.154	0.080	
Dalam	X1	41.004	30	1.367	--	--	--	
	X2	603.440	30	20.115	--	--	--	
	X3	339.996	30	11.333				
	X4	19.062	30	0.635	Nama Jalur Klasifikasi A : KELOMPOK			
	X5	316.327	30	10.544	Nama Klasifikasi A 1 : KELOMPOK KONTROL			
	X6	215.364	30	7.179	Nama Klasifikasi A 2 : KELOMPOK EKSPERIMEN 1			
	X7	3.858	30	0.129	Nama Klasifikasi A 3 : KELOMPOK EKSPERIMEN 2			
	X8	43,716.910	30	1,457.230				
	X9	0.276	30	0.009	Nama Ubahan Taut X 1 : TEBAL AWAL			
Total	X1	41.476	32	--	Nama Ubahan Taut X 2 : KEPADATAN DAERAH BEKAS CABUT AWAL			
	X2	922.648	32	--	Nama Ubahan Taut X 3 : KEPADATAN DAERAH LAIN AWAL			
	X3	483.326	32	--	Nama Ubahan Taut X 4 : SELISIH TEBAL 6 BULAN			
	X4	24.427	32	--	Nama Ubahan Taut X 5 : SELISIH KEPADATAN DAERAH BEKAS CABUT 6 BULAN			
	X5	336.531	32	--	Nama Ubahan Taut X 6 : SELISIH KEPADATAN DAERAH LAIN 6 BULAN			
	X6	261.226	32	--	Nama Ubahan Taut X 7 : INDEKS GIZI			
	X7	3.859	32	--	Nama Ubahan Taut X 8 : KADAR ALKALIN FOSFATASE AWAL			
	X8	45,311.880	32	--	Nama Ubahan Taut X 9 : KADAR KREATININ SERUM AWAL			
	X9	0.327	32	--	--	--	--	

\*\* UJI-t ANTAR A

Sumber	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9
A1-A2	0.585	2.519	2.363	2.782	0.817	1.585	-0.039	0.575	-0.422
P	0.569	0.016	0.023	0.009	0.575	0.120	0.968	0.576	0.679
A1-A3	0.250	3.932	3.483	2.118	1.376	2.497	-0.081	1.044	-2.199
P	0.800	0.001	0.002	0.040	0.176	0.017	0.933	0.305	0.034
A2-A3	-0.336	1.413	1.120	-0.663	0.559	0.912	-0.043	0.469	-1.777
P	0.739	0.165	0.271	0.519	0.587	0.628	0.965	0.647	0.082

(p = dua-ekor).

Lampiran 7

ANAVA SAMA SUBYEK MASING-MASING KELOMPOK  
 THE FOLLOWING RESULTS ARE FOR : KELOMPOK KONTROL  
 (number of cases processed : 11)

DEPENDENT VARIABLE MEANS

	PS.0	PS.3	PS.6	PS.9	PS.12
	33.641	30.150	29.904	29.130	28.140

UNIVARIATE REPEATED MEASURES ANALYSIS  
 WITHIN SUBJECTS

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	190.470	4	47.619	10.378	0.000
ERROR	183.529	40	4.588		

SINGLE DEGREE OF FREEDOM ORTHOGONAL CONTRASTS

POLYNOMIAL TEST OF ORDER 1 (LINEAR)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	158.939	1	158.939	18.128	0.002
ERROR	87.675	10	8.768		

POLYNOMIAL TEST OF ORDER 2 (QUADRATIC)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	15.728	1	15.728	4.782	0.054
ERROR	32.891	10	3.289		

POLYNOMIAL TEST OF ORDER 3 (CUBIC)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	13.181	1	13.181	4.000	0.073
ERROR	32.954	10	3.295		

POLYNOMIAL TEST OF ORDER 4

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	2.628	1	2.628	0.876	0.371
ERROR	30.010	10	3.001		

DEP.VAR: PSK N:55 MULTIPLE R:0.341 SQUARED MULTIPLE R:0.116  
 ADJUSTED SQUARED MULTIPLE R:.100 STANDARD ERROR OF ESTIMATE:4.771  
 VARIABLE COEFFICIENT STD.ERROR STD.COEFF. TOLERANCE T P  
 CONSTANT 32.597 1.114 0.000 . 29.253 0.000  
 WAKTU -0.401 0.152 -0.341 1.000 -2.642 0.011

ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE	SUM-OF-SQUARES	DF	MEAN-SQUARE	F-RATIO	P
REGRESSION	158.939	1	158.939	6.982	0.011
RESIDUAL	1206.487	53	22.764		

Lampiran 8

THE FOLLOWING RESULTS ARE FOR : KELOMPOK EKSPERIMEN 1  
(number of cases processed : 8)

DEPENDENT VARIABLE MEANS

PS.0	PS.3	PS.6	PS.9	PS.12
29.079	26.720	25.466	26.020	26.232

UNIVARIATE REPEATED MEASURES ANALYSIS  
WITHIN SUBJECTS

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	62.915	4	15.729	2.838	0.043
ERROR	155.170	28	5.542		

SINGLE DEGREE OF FREEDOM ORTHOGONAL CONTRASTS

POLYNOMIAL TEST OF ORDER 1 (LINEAR)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P	ERROR		
WAKTU	32.712	1	32.712	4.130	0.082	55.439	7	
	7.920							

POLYNOMIAL TEST OF ORDER 2 (QUADRATIC)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	27.593	1	27.593	10.712	0.014
ERROR	18.030	7	2.576		

POLYNOMIAL TEST OF ORDER 3 (CUBIC)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	1.680	1	1.680	0.163	0.699
ERROR	72.233	7	10.319		

POLYNOMIAL TEST OF ORDER 4

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	0.931	1	0.931	0.688	0.434
ERROR	9.467	7	1.352		

DEP.VAR: PSEL N:40 MULTIPLE R:0.253 SQUARED MULTIPLE R:0.064  
ADJUSTED SQUARED MULTIPLE R:.040 STANDARD ERROR OF ESTIMATE:3.544  
VARIABLE COEFFICIENT STD.ERROR STD.COEFF. TOLERANCE T P  
CONSTANT 27.982 0.971 0.000 . 28.829 0.000  
WAKTU -0.213 0.132 -0.253 1.000 -1.614 0.115

ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE	SUM-OF-SQUARES	DF	MEAN-SQUARE	F-RATIO	P
REGRESSION	32.712	1	32.712	2.604	0.115
RESIDUAL	477.343	38	12.562		



## Lampiran 9

THE FOLLOWING RESULTS ARE FOR : KELOMPOK EKSPERIMEN 2  
(number of cases processed : 9)

## DEPENDENT VARIABLE MEANS

PS.0	PS.3	PS.6	PS.9	PS.12
25.385	24.716	23.380	23.782	24.523

UNIVARIATE REPEATED MEASURES ANALYSIS  
WITHIN SUBJECTS

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	22.488	4	5.622	1.072	0.387
ERROR	167.807	32	5.244		

## SINGLE DEGREE OF FREEDOM ORTHOGONAL CONTRASTS

## POLYNOMIAL TEST OF ORDER 1 (LINEAR)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P	ERROR		
WAKTU	11.446	1	11.446	1.923	> 0.05	47.627	8	
	5.953							

## POLYNOMIAL TEST OF ORDER 2 (QUADRATIC)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	27.691	1	27.691	7.953	< 0.05
ERROR	27.853	8	3.482		

## POLYNOMIAL TEST OF ORDER 3 (CUBIC)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	1.640	1	1.640	0.198	> 0.05
ERROR	66.220	8	8.278		

## POLYNOMIAL TEST OF ORDER 4

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	3.345	1	3.345	1.025	> 0.05
ERROR	26.106	8	3.263		

DEP.VAR: PSE2 N:45 MULTIPLE R:0.107 SQUARED MULTIPLE R:0.011  
ADJUSTED SQUARED MULTIPLE R:0.000 STANDARD ERROR OF ESTIMATE:3.577  
VARIABLE COEFFICIENT STD.ERROR STD.COEFF. TOLERANCE T P  
CONSTANT 24.889 0.924 0.000 . 26.950 0.000  
WAKTU -0.089 0.126 -0.107 1.000 -0.705 0.485

## ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE	SUM-OF-SQUARES	DF	MEAN-SQUARE	F-RATIO	P
REGRESSION	6.360	1	6.360	0.497	0.485
RESIDUAL	550.102	43	12.793		

Lampiran 10

Lampiran 10

Uji t setelah anava sama subyek  
tentang  
Kepadatan tulang alveol daerah  
bekas cabut dari ketiga kelompok

=====			
** UJI-t ANTAR ULANGAN A			
Sumber	t	p	
-----			
Nama Ubahan Taut X : PSK	A1-A2	3.822	0.001
Nama Amatan Ulangan 1 : PSK.0	A1-A3	4.091	0.000
Nama Amatan Ulangan 2 : PSK.3	A1-A4	4.939	0.000
Nama Amatan Ulangan 3 : PSK.6	A1-A5	6.022	0.000
Nama Amatan Ulangan 4 : PSK.9	A2-A3	0.269	0.786
Nama Amatan Ulangan 5 : PSK.12	A2-A4	1.116	0.270
	A2-A5	2.200	0.032
	A3-A4	0.848	0.594
	A3-A5	1.931	0.058
	A4-A5	1.083	0.285
	p = dua-ekor.		
=====			

=====		
** UJI-t ANTAR ULANGAN A		
Sumber	t	p
-----		
A1-A2	2.004	0.052
A1-A3	3.070	0.005
A1-A4	2.598	0.014
A1-A5	2.419	0.021
A2-A3	1.065	0.296
A2-A4	0.594	0.564
A2-A5	0.415	0.684
A3-A4	-0.471	0.646
A3-A5	-0.650	0.528
A4-A5	-0.179	0.853
	p = dua-ekor.	
=====		

Nama Ubahan Taut X : PSE1  
 Nama Amatan Ulangan 1 : AWAL  
 Nama Amatan Ulangan 2 : 3 BULAN  
 Nama Amatan Ulangan 3 : 6 BULAN  
 Nama Amatan Ulangan 4 : 9 BULAN  
 Nama Amatan Ulangan 5 : 12 BULAN

=====		
** UJI-t ANTAR ULANGAN A		
Sumber	t	p
-----		
A1-A2	0.620	0.546
A1-A3	1.857	0.069
A1-A4	1.485	0.144
A1-A5	0.799	0.564
A2-A3	1.237	0.223
A2-A4	0.865	0.602
A2-A5	0.179	0.854
A3-A4	-0.372	0.713
A3-A5	-1.059	0.298
A4-A5	-0.687	0.504
	p = dua-ekor.	
=====		

Nama Ubahan Taut X : PSE2  
 Nama Amatan Ulangan 1 : AWAL  
 Nama Amatan Ulangan 2 : 3 BULAN  
 Nama Amatan Ulangan 3 : 6 BULAN  
 Nama Amatan Ulangan 4 : 9 BULAN  
 Nama Amatan Ulangan 5 : 12 BULAN

Lampiran 11

ANAVA SAMA SUBYEK MASING-MASING KELOMPOK  
 THE FOLLOWING RESULTS ARE FOR : KELOMPOK KONTROL  
 (number of cases processed : 11)

DEPENDENT VARIABLE MEANS

PL.0	PL.3	PL.6	PL.9	PL.12
25.969	24.152	24.067	23.329	23.375

UNIVARIATE REPEATED MEASURES ANALYSIS  
 WITHIN SUBJECTS

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	50.419	4	12.605	4.538	0.004
ERROR	111.092	40	2.777		

SINGLE DEGREE OF FREEDOM ORTHOGONAL CONTRASTS

POLYNOMIAL TEST OF ORDER 1 (LINEAR)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	39.720	1	39.720	8.928	0.014
ERROR	44.490	10	4.449		

POLYNOMIAL TEST OF ORDER 2 (QUADRATIC)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	7.415	1	7.415	2.760	0.128
ERROR	26.869	10	2.687		

POLYNOMIAL TEST OF ORDER 3 (CUBIC)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	0.989	1	0.989	0.794	0.394
ERROR	12.463	10	1.246		

POLYNOMIAL TEST OF ORDER 4

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	2.295	1	2.295	0.841	0.381
ERROR	27.270	10	2.727		

DEP.VAR: PLK N:55 MULTIPLE R:0.243 SQUARED MULTIPLE R:0.059  
 ADJUSTED SQUARED MULTIPLE R:.041 STANDARD ERROR OF ESTIMATE:3.459  
 VARIABLE COEFFICIENT STD.ERROR STD.COEF. TOLERANCE T P  
 CONSTANT 25.380 0.808 0.000 . 31.419 0.000  
 WAKTU -0.200 0.110 -0.243 1.000 -1.822 0.074

ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE	SUM-OF-SQUARES	DF	MEAN-SQUARE	F-RATIO	P
REGRESSION	39.720	1	39.720	3.320	0.074
RESIDUAL	634.056	53	11.963		

## Lampiran 12

THE FOLLOWING RESULTS ARE FOR : KELOMPOK EKSPERIMEN 1  
(number of cases processed : 8)

## DEPENDENT VARIABLE MEANS

PL.0	PL.3	PL.6	PL.9	PL.12
22.029	21.039	22.108	22.389	23.551

UNIVARIATE REPEATED MEASURES ANALYSIS  
WITHIN SUBJECTS

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	25.938	4	6.485	1.704	0.177
ERROR	106.541	28	3.805		

## SINGLE DEGREE OF FREEDOM ORTHOGONAL CONTRASTS

## POLYNOMIAL TEST OF ORDER 1 (LINEAR)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	15.432	1	15.432	2.854	0.135
ERROR	37.844	7	5.406		

## POLYNOMIAL TEST OF ORDER 2 (QUADRATIC)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	7.066	1	7.066	1.477	0.268
ERROR	34.190	7	4.884		

## POLYNOMIAL TEST OF ORDER 3 (CUBIC)

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	1.108	1	1.108	3.213	0.116
ERROR	2.414	7	0.345		

## POLYNOMIAL TEST OF ORDER 4

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	2.333	1	2.333	0.509	0.499
ERROR	32.092	7	4.585		

DEP.VAR: PLE1 N:40 MULTIPLE R:0.218 SQUARED MULTIPLE R:0.047  
ADJUSTED SQUARED MULTIPLE R:0.022 STANDARD ERROR OF ESTIMATE:2.858  
VARIABLE COEFFICIENT STD.ERROR STD.COEFF. TOLERANCE T P  
CONSTANT 21.345 0.783 0.000 . 27.269 0.000  
WAKTU 0.146 0.107 0.218 1.000 1.374 0.177

## ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE	SUM-OF-SQUARES	DF	MEAN-SQUARE	F-RATIO	P
REGRESSION	15.432	1	15.432	1.889	0.177
RESIDUAL	310.443	38	8.170		

## Lampiran 13

THE FOLLOWING RESULTS ARE FOR : KELOMPOK EKSPERIMEN 2

(number of cases processed : 9)

## DEPENDENT VARIABLE MEANS

PL.0	PL.3	PL.6	PL.9	PL.12
20.939	20.440	21.852	21.198	22.598

UNIVARIATE REPEATED MEASURES ANALYSIS  
WITHIN SUBJECTS

SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	25.325	4	6.331	1.223	0.321
ERROR	165.697	32	5.178		

## SINGLE DEGREE OF FREEDOM ORTHOGONAL CONTRASTS

POLYNOMIAL TEST OF ORDER		1 (LINEAR)			
SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	14.960	1	14.960	3.700	0.091
ERROR	32.347	8	4.043		

POLYNOMIAL TEST OF ORDER		2 (QUADRATIC)			
SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	1.929	1	1.929	0.649	0.444
ERROR	23.776	8	2.972		

POLYNOMIAL TEST OF ORDER		3 (CUBIC)			
SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	0.019	1	0.019	0.002	0.964
ERROR	69.961	8	8.745		

POLYNOMIAL TEST OF ORDER		4			
SOURCE	SS	DF	MS	F	P
WAKTU	8.418	1	8.418	1.700	0.229
ERROR	39.613	8	4.952		

DEP.VAR: PLE2 N:45 MULTIPLE R:0.142 SQUARED MULTIPLE R:0.020  
 ADJUSTED SQUARED MULTIPLE R:0.000 STANDARD ERROR OF ESTIMATE:4.116  
 VARIABLE COEFFICIENT STD.ERROR STD.COEFF. TOLERANCE T P  
 CONSTANT 20.590 1.063 0.000 . 19.374 0.000  
 WAKTU 0.136 0.145 0.142 1.000 0.940 0.353

ANALYSIS OF VARIANCE					
SOURCE	SUM-OF-SQUARES	DF	MEAN-SQUARE	F-RATIO	P
REGRESSION	14.960	1	14.960	0.883	0.353
RESIDUAL	728.546	43	16.943		

Uji t setelah anava sama subyek  
tentang  
Kepadatan tulang alveol di luar daerah  
bekas cabut dari ketiga kelompok

=====  
\*\* UJI-t ANTAR ULANGAN A

Nama Ubahan Taut X : PLK

Nama Amatan Ulangan 1 : PLK.0  
Nama Amatan Ulangan 2 : PLK.3  
Nama Amatan Ulangan 3 : PLK.6  
Nama Amatan Ulangan 4 : PLK.9  
Nama Amatan Ulangan 5 : PLK.12

Sumber	t	p
A1-A2	2.556	0.014
A1-A3	2.675	0.010
A1-A4	3.713	0.001
A1-A5	3.649	0.001
A2-A3	0.119	0.901
A2-A4	1.157	0.253
A2-A5	1.093	0.281
A3-A4	1.038	0.306
A3-A5	0.974	0.662
A4-A5	-0.064	0.948

p = dua-ekor.

=====  
\*\* UJI-t ANTAR ULANGAN A

Sumber	t	p
A1-A2	1.015	0.320
A1-A3	-0.080	0.934
A1-A4	-0.368	0.716
A1-A5	-1.560	0.127
A2-A3	-1.096	0.282
A2-A4	-1.383	0.174
A2-A5	-2.575	0.015
A3-A4	-0.288	0.772
A3-A5	-1.479	0.147
A4-A5	-1.192	0.242

p = dua-ekor.

Nama Ubahan Taut X : PLE1

Nama Amatan Ulangan 1 : AWAL  
Nama Amatan Ulangan 2 : 3 BULAN  
Nama Amatan Ulangan 3 : 6 BULAN  
Nama Amatan Ulangan 4 : 9 BULAN  
Nama Amatan Ulangan 5 : 12 BULAN

=====  
\*\* UJI-t ANTAR ULANGAN A

Sumber	t	p
A1-A2	0.464	0.650
A1-A3	-0.851	0.594
A1-A4	-0.242	0.805
A1-A5	-1.547	0.128
A2-A3	-1.315	0.195
A2-A4	-0.706	0.508
A2-A5	-2.012	0.050
A3-A4	0.609	0.554
A3-A5	-0.696	0.502
A4-A5	-1.305	0.199

p = dua-ekor.

Nama Ubahan Taut X : PLE2

Nama Amatan Ulangan 1 : AWAL  
Nama Amatan Ulangan 2 : 3 BULAN  
Nama Amatan Ulangan 3 : 6 BULAN  
Nama Amatan Ulangan 4 : 9 BULAN  
Nama Amatan Ulangan 5 : 12 BULAN

Lampiran 14

Uji t amatan ulangan kadar alkalin fosfatase awal dan 6 bulan setelah pencabutan dari ketiga kelompok

== TABEL STATISTIK INDUK      Nama Ulangan A 1: KADAR AFK.0      == UJI-t ANTAR ULANGAN  
 Nama Ulangan A 2: KADAR AFK.6

---

Ulangan	n	EX	EX <sup>2</sup>	Rerata	SB	Ulangan	t	p
A1	11	1911	345745	173.727	37.084	A1-A2	3.192	0.004
A2	11	1710	272156	155.455	25.157			
Total	11	3621	617901	164.591	32.306			

p = dua-ekor.

== TABEL STATISTIK INDUK      Nama Ulangan A 1: KADAR AFE1.0      == UJI-t ANTAR ULANGAN  
 Nama Ulangan A 2: KADAR AFE1.6

---

Ulangan	n	EX	EX <sup>2</sup>	Rerata	SB	Ulangan	t	p
A1	11	1808	319838	164.364	47.611	A1-A2	0.103	0.917
A2	11	1799	315223	163.545	45.831			
Total	11	3607	635061	163.955	45.605			

p = dua-ekor.

== TABEL STATISTIK INDUK      Nama Ulangan A 1: KADAR AFE2.0      == UJI-t ANTAR ULANGAN  
 Nama Ulangan A 2: KADAR AFE2.6

---

Ulangan	n	EX	EX <sup>2</sup>	Rerata	SB	Ulangan	t	p
A1	11	1724	277494	156.727	27.011	A1-A2	-1.611	0.136
A2	11	1819	307715	165.364	26.303			
Total	11	3543	585209	161.045	26.390			

p = dua-ekor.



**Standardized  
Canonical Discriminant  
Function Coefficients**

	Function
	1
INSULIN	1.000

**Structure Matrix**

	Function
	1
INSULIN	1.000
IGF <sup>a</sup>	.486
TPA <sup>a</sup>	.440
FIBRINOGEN <sup>a</sup>	-.352
PAI <sup>a</sup>	-.263

Pooled within-groups correlations between discriminating variables and standardized canonical discriminant functions

Variables ordered by absolute size of correlation within function.

- a. This variable not used in the analysis.

**Canonical  
Discriminant Function  
Coefficients**

	Function
	1
INSULIN	.270
(Constant)	-3.270

Unstandardized coefficients

**Functions at Group Centroids**

retinopati diabetik	Function
negatif	1
positif	-.849
positif	.849

Unstandardized canonical discriminant functions evaluated at group means

**Classification Statistics**

**Classification Processing Summary**

Processed		60
Excluded	Missing or out-of-range group codes	0
	At least one missing discriminating variable	0
Used in Output		60

**Prior Probabilities for Groups**

retinopati diabetik	Prior	Cases Used in Analysis	
		Unweighted	Weighted
negatif	.500	30	30.000
positif	.500	30	30.000
Total	1.000	60	60.000

**Classification Results<sup>a</sup>**

Original	Count	retinopati diabetik	Predicted Group Membership		Total
			negatif	positif	
		negatif	25	5	30
		positif	6	24	30
	%	negatif	83.3	16.7	100.0
		positif	20.0	80.0	100.0

a. 81.7% of original grouped cases correctly classified.



**II. Keluhan Lain**

1. Mata kabur : Ya / Tidak; Sejak : .....  
 Pakai kaca mata. Ya / Tidak; Sejak : .....  
 Sering ganti kaca mata: Ya / Tidak; Sejak: .....; Berapa kali: .....
2. Riwayat DM dalam keluarga : Ada / Tidak, Hubungan keluarga: .....
3. Hamil : Ya / Tidak; Menyusui : Ya / Tidak
4. Riwayat penggunaan obat-obatan:
  - Steroid : Ya / Tidak ; Antihipertensi : Ya / Tidak
  - Hipolipidemik : Ya / Tidak ; OAD, insulin atau kombinasi : Ya / Tidak.

**FISIK**

Tinggi badan : ..... Cm. ; Berat badan : ..... Kg.  
 Tekanan darah sistol : ..... mmHg; diastol : ..... mmHg.

**FFA**

Mikroaneurisma : + / - ;	Eksudat keras ( <i>Leakage</i> ) : + / -
Dilatasi vena : + / - ;	Eksudat lunak ( <i>hipoksia</i> ) : + / -
Perdarahan : + / - ;	Neovaskuler : + / -
Ablasio retina : + / - ;	Perdarahan pre-retina : + / -
IRMA : + / - ;	

Kesimpulan : NORMAL / RDNP / RDPP / RDP.

**LABORATORIUM**

Insulin : ..... $\mu$ U/ml ;	<i>Growth hormone</i> : ..... ng/ml
IGF-I : ..... ng/ml ;	t-PA : ..... ng/ml
Fibrinogen : ..... mg/dl ;	PAI-1 : ..... ng/ml
HbA1c : ..... % ;	GDP : ..... mg/dl
GD2J : ..... mg/dl ;	Proteinuria : ..... mg/l

AMPIRAN 15 : *INFORMED CONSENT*

**PENELITIAN  
PERAN INSULIN TERHADAP KEJADIAN DINI RETINOPATI  
DIABETIK PADA DIABETES MELITUS TIDAK  
TERGANTUNG INSULIN**

---

PERNYATAAN KESEDIAAN  
(*INFORMED CONSENT*)

Saya yang bertandatangan dibawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

Engan ini menyatakan bahwa saya telah mendapat penjelasan mengenai pelaksanaan dan keikutsertaan dalam penelitian ini. Bahwa didalam penelitian ini, pesertanya akan dilakukan pengambilan contoh darah serta suntikan bahan kontras untuk pembuatan foto fundus (mata). Saya sudah mengetahui bahwa sebelum dilakukan suntikan bahan kontras akan dilakukan tes alergi, dan pada waktu suntikan bahan kontras kadang-kadang timbul reaksi mual atau muntah yang akan hilang dengan sendirinya atau melalui pemberian suntikan obat anti muntah.

Setelah mengetahui dengan jelas mengenai pelaksanaan penelitian ini serta berbagai risikonya, maka engan ini saya menyatakan bersedia untuk ikut serta dalam penelitian ini dan tidak keberatan untuk diambil contoh darah serta dilakukan penyuntikan bahan kontras untuk pembuatan foto fundus (mata).

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sadar tanpa paksaan dari siapa pun dan bersedia menaati berbagai persyaratan yang diperlukan sehubungan dengan penelitian ini.

Manado,

19..

Penanggungjawab Penelitian,

(Dr. K. Pandelaki, Sp.PD)

( )

**LAMPIRAN 16. PERSETUJUAN PELAKSANAAN PENELITIAN**

DEPARTEMEN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA  
DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN MEDIK

**RSUP MANADO**

Kantor : Jalan Raya Tanalwangko PO.Box 102 Tulpon (0431) 53202 - 53205 - 53191 - 53193  
MANADO 95115

Nomor  
Lamp  
Perihal

217 / Rsup / SET - I / 14-97  
-  
Tim Melaksanakan penelitian

Kepada Yth.  
Direktur Universitas Airlangga  
Program Pasca Sarjana  
di -

T e m p a t

Dengan hormat,

Membalas surat saudara No 1863/703 11/PP/97, tertanggal 30 Juni 1997 tentang permohonan melaksanakan penelitian oleh :

N a m a	Dr Karel Pandelaki
N i m	099 512 059 /D
J u d u l	Peran Insulin terhadap kejadian dini Retinopati Diabetik pada Diabetes Melitus tidak tergantung Insulin (DMTTI)

Pada prinsipnya kami menyetujui, pelaksanaan penelitian tersebut diatas.

Demikian persetujuan ini diberikan, terima kasih.

Manado, 30 September 1997

PTH Direktur

Dr. Ruddy J. Pajouw

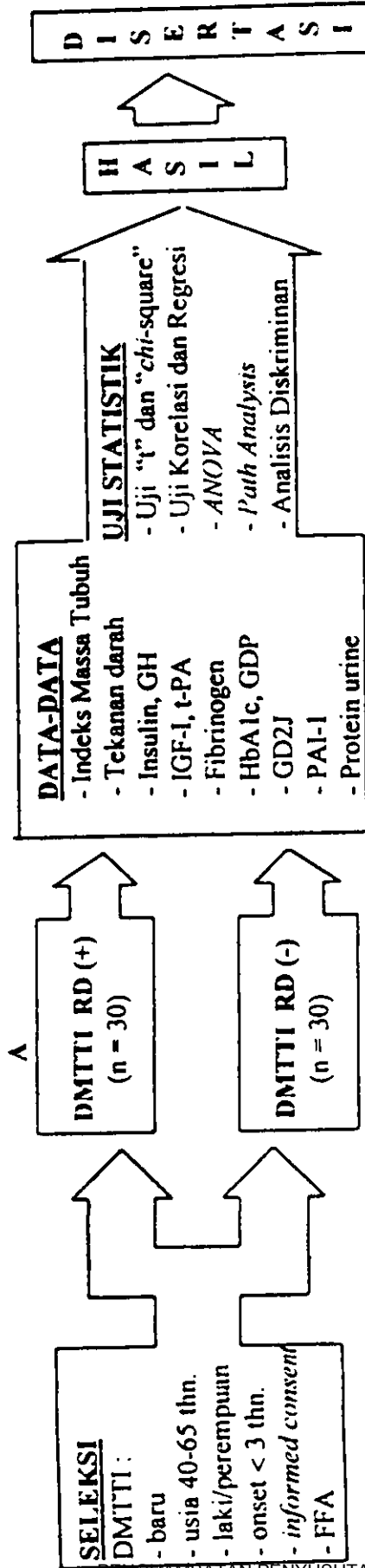
Nip 560 005 852

**PROTOKOL PENELITIAN**  
**Peran Insulin Terhadap Kejadian Dini**  
**Retinopati Diabetik Pada Diabetes Mellitus Tidak**  
**Tergantung Insulin**  
 (Peneliti: K. Pandelaki, dr.)

**Promotor:**  
 Prof Dr dr H Akandar T

**Ke-Promotor:**  
 1. Prof dr. Wisnujono S.  
 2. Prof dr A R Sumual

**Konsultan:**  
 Widodo JP, dr, MS, MPH, DrPH



DISERTASI

PENGHAMBATAN PENYUSUTAN TULANG...

- KRITERIA DIAGNOSIS**
- DM: Perkeni, 1993
  - DMTTI: Tjokroprawiro, 1992
  - RD: "Airline House" (Modifikasi)
  - Hipertensi: WHO, 1980
- MATCHING:**
- Umur, jenis kelamin, onset DM
- KRITERIA EKSKLUSI:**
- Hamil/menyusui
  - GH < 0,05 ng/ml
  - Gangguan faal ginjal/hati
  - Menggunakan steroid, hipolipidemik, antihipertensi, OHO atau insulin
  - Perokok
- PARAMETER:**
- Insulin, GH
  - IGF-1, t-PA
  - Fibrinogen
  - PAI-1, HbA1c
  - GDP/GD2J
  - Proteinuri
  - Hipertensi
  - Indeks Massa Tubuh
- KETERANGAN:**
- DMTTI: Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin
  - DM: Diabetes Mellitus, RD: Retinopati Diabetik
  - IGF-1: *Insulin-like Growth Factor-1*
  - t-PA: *tissue Plasminogen Activator*
  - GDP: Glukosa Darah Puasa; GH: *Growth hormone*
  - GD2J: Glukosa Darah 2 jam *fast-loading*
  - FFA: *Fundal Fluorescein Angiography*
  - PAI-1: *Plasminogen Activator Inhibitor-1*
  - OHO: Obat Hipoglikemik Oral

SRI KENTJANINGSIH