

1. CONTRACEPTIVES, ORAL
2. GINGIVITIS

KK
TKD 20/03
Har
P

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN KONTRASEPSI ORAL
KOMBINASI (*Ethinilestradiol-Levonorgestrel*) TERHADAP
GAMBARAN MIKROSKOPIS GINGIVA TIKUS
BETINA JENIS WISTAR (*Rattus Norvegicus*)**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS



M I I K
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

HAPPY HARMONO

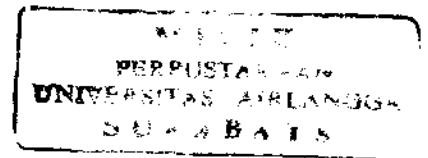
**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2003**

**PENGARUH PEMBERIAN KONTRASEPSI ORAL
KOMBINASI (*Ethinilestradiol-Levonorgestrel*) TERHADAP
GAMBARAN MIKROSKOPIS GINGIVA TIKUS
BETINA JENIS WISTAR (*Rattus Norvegicus*)**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS

TESIS

**Untuk memperoleh gelar Magister
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga**



Oleh:

**HAPPY HARMONO
NIM. 090014155 M**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2003**

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS INI TELAH DISETUJUI

Tanggal : 19 Juni 2003

Oleh :

Pembimbing Ketua



Prof. dr. H. Ari Gunawan, M.S., Ph.D.
NIP. 130 531 759

Pembimbing



Prof. drg. Hj. Retno Laksmningsih, S., MHPed.
NIP. 130 206 163

Mengetahui :

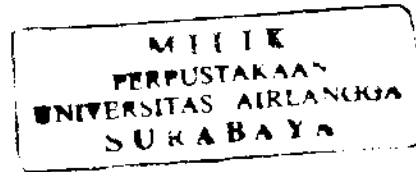
**Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Program Pascasarjana Universitas Airlangga**



Agus Soelito, M.S., Ph.D.
NIP. 130 687 608

Telah diuji oleh Panitia Penguji TESIS

Tanggal 28 Mei 2003



Panitia Penguji TESIS

Ketua : drh. Chairul Anwar, M.S.

Anggota : 1. Prof. dr. H. Ari Gunawan, M.S., Ph.D.

2. Prof. drg. Hj. Retno Laksmningsih S., MHPEd.

3. dr. Ny. Sri Amindariati, M.S.

4. dr. Ny. Hj. Iskantijah Budi Rahardjo, M.S.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur Alhamdulillah saya panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahNya, sehingga tesis dengan judul **PENGARUH PEMBERIAN KONTRASEPSI ORAL KOMBINASI (*Ethinilestradiol-Levonorgestrel*) TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS GINGIVA TIKUS BETINA JENIS WISTAR (*Rattus Norvegicus*)** ini dapat terselesaikan.

Disaat penyusunan & penulisan tesis ini ternyata banyak kendala yang tidak mungkin teratasi tanpa bimbingan, bantuan serta motivasi dari berbagai pihak. Sehubungan itu dengan rasa setulus hati perkenankanlah saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat dibawah ini.

Pemerintah RI melalui Depdiknas yang telah memberikan kesempatan dan beasiswa BPPS sehingga saya dapat mengikuti pendidikan Magister pada Program Pascasarjana Unair

Prof. H. Ari Gunawan, dr., M.S., Ph.D. sebagai pembimbing ketua dan guru saya, serta Prof. Hj. Retno Laksmningsih S., drg., MHPed. sebagai pembimbing dan mantan guru saya. Beliau telah berkenan untuk menyisihkan waktu dalam mengarahkan, membimbing dan memberi dorongan serta saran dengan penuh kesabaran dan ketulusan.

Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Puruhito, dr., Sp.B., dan mantan Rektor Unair Prof. H. Soedarto, dr., DTMH., Ph.D., yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada saya untuk dapat mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Magister pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Amin, dr., atas perkenan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program Magister pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Rektor Universitas Jember, Prof. Dr. H. Kabul Santoso, MS., yang telah memberikan ijin kepada saya untuk mengikuti pendidikan program Magister di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, H. Bob Soebijantoro, drg., MSc., Sp.Pro., atas ijin yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program Magister pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar PPs Unair, Soejipto, dr., MS., Ph.D., atas ijin dan pengarahan yang diberikan kepada saya dalam mengikuti pendidikan program Magister ini.

Kepala Laboratorium Anatomi-Histologi FK Unair, H. Abdoel Kamid Iskandar, MS., dr., yang telah memberikan ijin, sarana dan bimbingan kepada saya dalam mengikuti pendidikan Magister.

Ny. Sri Amindariati, MS., dr., Ny Hj. Iskantjah B.R., MS., dr., Chairul Anwar, MS., Drh., dan seluruh staf pengajar Program Pascasarjana Unair dan Laboratorium Anatomi-Histologi FK Unair yang telah memberikan bimbingan, ilmu dan wawasan yang sangat berguna bagi saya.

Wiratmo, Drs. Apt., Joni Susanto, dr. yang telah memberikan saran & bantuannya dan Cholil Munif, MS., dr. sebagai konsultan statistik.

Sejawat di Bagian Periodontia FKG Unej ; I.D.A Susilawati, MKes., drg., Peni Pujiastuti, MKes., drg., Depi Praharani, MKes., drg., Yuliana MDA., drg., Banun Kusumawardani, drg., Desi Sandra Sari, drg., dan sejawat di Laboratorium

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur Alhamdulillah saya panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahNya, sehingga tesis dengan judul **PENGARUH PEMBERIAN KONTRASEPSI ORAL KOMBINASI (*Ethinilestradiol-Levonorgestrel*) TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS GINGIVA TIKUS BETINA JENIS WISTAR (*Rattus Norvegicus*)** ini dapat terselesaikan.

Disaat penyusunan & penulisan tesis ini ternyata banyak kendala yang tidak mungkin teratasi tanpa bimbingan, bantuan serta motivasi dari berbagai pihak. Sehubungan itu dengan rasa setulus hati perkenankanlah saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat dibawah ini.

Pemerintah RI melalui Depdiknas yang telah memberikan kesempatan dan beasiswa BPPS sehingga saya dapat mengikuti pendidikan Magister pada Program Pascasarjana Unair

Prof. H. Ari Gunawan, dr., M.S., Ph.D. sebagai pembimbing ketua dan guru saya, serta Prof. Hj. Retno Laksmningsih S., drg., MHPed. sebagai pembimbing dan mantan guru saya. Beliau telah berkenan untuk menyisihkan waktu dalam mengarahkan, membimbing dan memberi dorongan serta saran dengan penuh kesabaran dan ketulusan.

Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Puruhito, dr., Sp.B., dan mantan Rektor Unair Prof. H. Soedarto, dr., DTMH., Ph.D., yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada saya untuk dapat mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Magister pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Amin, dr., atas perkenan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program Magister pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Rektor Universitas Jember, Prof. Dr. H. Kabul Santoso, MS., yang telah memberikan ijin kepada saya untuk mengikuti pendidikan program Magister di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, H. Bob Soebijantoro, drg., MSc., Sp.Pros., atas ijin yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program Magister pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar PPs Unair, Soejipto, dr., MS., Ph.D., atas ijin dan pengarahan yang diberikan kepada saya dalam mengikuti pendidikan program Magister ini.

Kepala Laboratorium Anatomi-Histologi FK Unair, H. Abdoel Kamid Iskandar, MS., dr., yang telah memberikan ijin, sarana dan bimbingan kepada saya dalam mengikuti pendidikan Magister.

Ny. Sri Amindariati, MS., dr., Ny Hj. Iskantijah B.R., MS., dr., Chairul Anwar, MS., Drh., dan seluruh staf pengajar Program Pascasarjana Unair dan Laboratorium Anatomi-Histologi FK Unair yang telah memberikan bimbingan, ilmu dan wawasan yang sangat berguna bagi saya.

Wiratmo, Drs. Apt., Joni Susanto, dr. yang telah memberikan saran & bantuannya dan Cholil Munif, MS., dr. sebagai konsultan statistik.

Sejawat di Bagian Periodontia FKG Unej ; I.D.A Susilawati, MKes., drg., Peni Pujiastuti, MKes., drg., Depi Prabarani, MKes., drg., Yuliana MDA, drg., Banun Kusumawardani, drg., Desi Sandra Sari, drg., dan sejawat di Laboratorium

Histologi FKG Unej; Herniyati, MKes., drg., Rina Sutjiati, MKes., drg., Yuliana MDA., drg., yang telah memberikan kesempatan dan dorongan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Magister.

Yang tercinta istriku Niken Probosari, drg. dan putriku Tara Krisda Hapsari dan seluruh keluarga yang selalu memberikan dorongan moral, pengorbanan serta doanya selama saya mengikuti pendidikan program Magister.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan hidayahNya serta membalas segala budi baik yang telah diberikan. Amin.



RINGKASAN

Banyak penelitian telah dilakukan mengenai efek pemakaian kontrasepsi oral jenis kombinasi estrogen-progesteron terhadap kesehatan jaringan periodontal khususnya terhadap gingiva tetapi disini masih ada pertentangan yang menyatakan sebagian besar pendapat kontrasepsi oral mempunyai efek yang merugikan terhadap jaringan periodontal. Kebanyakan penelitian-penelitian tersebut menggunakan kontrasepsi yang mengandung estrogen-progesteron dosis tinggi. Hal ini karena pada dekade 1970 atau sebelumnya kontrasepsi oral kombinasi mengandung komponen estrogen 50 µg sampai 150 µg, sedang saat ini kandungan komponen tersebut telah diturunkan menjadi dosis rendah yaitu berkisar 20 µg sampai 35 µg, sedangkan kandungan progesteron semula antara 0,5 mg – 25 mg, dan saat ini isi kandungan bervariasi mulai 0,15 mg hingga 2,5 mg, tetapi dianjurkan sediaan yang kandungan hormonnya paling rendah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kontrasepsi oral kombinasi etinilestradiol-levonorgestrel terhadap jaringan gingiva dan apakah ada perbedaan pengaruh setelah digunakan dalam jangka waktu yang berbeda-beda.

Penelitian ini menggunakan rancangan The Separate-sample Pretest-posttest Control Group Design. Sampel tikus Wistar umur 8 minggu sebanyak 45 ekor dan diacak menjadi 9 kelompok, terdiri dari 1 kelompok kontrol pretest tanpa diberi apa-apa dan langsung dikorbankan pada hari ke-1, 4 kelompok kontrol posttest yang diberi 2 ml CMC 1 % dan dikorbankan setelah 1, 2, 4, 8 minggu, 4 kelompok perlakuan yang diberi estrogen etinilestradiol 0,75 µg dan progesteron levonorgestrel 0,00375 mg dalam 2 ml CMC 1 % dan dikorbankan setelah 1, 2, 4 & 8 minggu. Selanjutnya dibuat sediaan histologis dengan pengecatan HE. Untuk identifikasi perubahan jaringan dilakukan penghitungan sel-sel radang Neutrofil, Limfosit, Sel Plasma dan Fibroblast dengan menggunakan mikroskop cahaya. Data dianalisa dengan uji statistik Multivariat Analytic of Varian.

Hasil penelitian menunjukkan tidak ada pengaruh yang bermakna ($P > 0,05$) pada pemberian kontrasepsi oral kombinasi terhadap gambaran histologis jumlah sel radang jaringan gingiva dan juga tidak ada perbedaan yang bermakna dari pengaruh durasi waktu yang berbeda-beda terhadap jumlah sel radang gingiva.

ABSTRACT

Many researches have examined on the effects of oral contraceptive usage, which is a type of estrogen-progesterone combination, to the health periodontal tissue, especially to gingival. However, there are still found some contradictions stated that most of oral contraception have an adverse effects on periodontal tissue. Mostly, these researches use a contraception contained high-dose estrogen-progesterone. In the decade of 1970's, there was a fact that oral contraceptive combination contained 50 to 150 µg of estrogen and 0.5 to 25 mg of progesterone components. Currently, the concentration of oral contraceptive combination is lower than before, that is about 20 to 35 µg of estrogen and 0.15 to 2.5 mg of progesterone. For a research, it is suggested to use the contraception with the lowest hormone. This study aims to examine effects of etinilestradiol-levonorgestrel oral contraceptive combination to gingival tissue and to know whether there is a distinction of the effects after using in different duration.

This study uses the Separate-sample Pretest-posttest Control Group Design. Sample uses 45 rat Wistar aged 8 weeks and randomly classified into 9 groups. These groups consist of 1 pretest control group which is gave no treatments and directly killed on the first day; 4 posttest control group treated by 2 ml CMC 1 % and killed on 1, 2, 4 and 8 weeks after the treatment; and 4 last groups treated by 0.75 µg estrogen etinilestradiol and 0.000375 mg progesterone levonorgestrel in 2 ml CMC 1 % and also killed on 1, 2, 4 and 8 weeks after the treatment. Furthermore, there is a histological specimen with the stained Hematoxillin and eosin. For identification of the tissue changes, the cells inflammation of neutrophil, lymphosit, plasma cell, and fibroblast must be estimated by using a light-microscope. The data is analyzed by the statistic test of Multivariate Analytic of Variant.

The results show that there is no significant effects ($P > 0.05$) between the usage of the oral contraceptive combination and the histological features in the number of gingival cells inflammation, and there is also no significant difference between the various duration and the number of gingival cell inflammation.

Key words : oral contraceptive/estrogen progesterone, gingival inflammation/gingivitis

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Prasyarat Gelar	iii
Persetujuan	iv
Penetapan Panitia Penguji	v
Ucapan Terimakasih	vi
Ringkasan	viii
Abstract	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kontrasepsi Oral	5
2.1.1 Sejarah Perkembangan Kontrasepsi Oral	5
2.1.2 Jenis-Jenis Kontrasepsi Oral	6
2.1.3 Struktur Kimia Pil Kontrasepsi Oral	7
2.1.4 Peran Kontrasepsi Oral Pada Siklus Endometrium	9
2.1.5 Mekanisme Kerja Kontrasepsi Oral	11
2.1.6 Efek samping Pemakaian kontrasepsi Oral	12
2.2 Histologi Jaringan Gingiva	13
2.2.1 Epitel Gingiva	13
2.2.2 Jaringan Ikat Gingiva	15
2.2.3 Elemen Seluler Jaringan Ikat	17
2.3 Mekanisme Terjadinya Gingivitis	18
2.4 Peran Kontrasepsi Oral Terhadap Terjadinya Gingivitis	20
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
PENELITIAN	24
3.1 Kerangka Konseptual	24
3.2 Hipotesis Penelitian	27
BAB 4 METODE PENELITIAN	28
4.1 Rancangan Penelitian	28
4.2 Populasi Sampel, Besar Sampel dan Teknis Pengambilan Sampel	28
4.3 Variabel Penelitian	30
4.3.1 Variabel Bebas	30
4.3.2 Variabel Tergantung	30
4.3.3 Variabel Kendali	30

4.4 Definisi Operasional Variabel	30
4.4.1 Pemberian Kontrasepsi Oral Kombinasi Estrogen dan Progesteron	30
4.4.2 Variabel-variabel Tergantung yang Diukur	31
4.4.3 Umur dan Jenis Kelamin Hewan Coba	33
4.4.4 Berat Badan hewan coba Pada Awal Perlakuan	33
4.4.5 Pakan Hewan Coba	33
4.4.6 Waktu Perlakuan	34
4.4.7 Pemeliharaan Hewan Coba	34
4.5 Bahan Penelitian	34
4.5.1 Bahan Perlakuan	34
4.5.2 Bahan Pemeriksaan	35
4.6 Instrumen Penelitian	35
4.6.1 Alat untuk Membuat Sediaan Histologis	35
4.6.2 Alat untuk Pemeriksaan Sediaan	35
4.7 Bahan-bahan Yang Digunakan	35
4.7.1 Bahan untuk Membuat Preparat Histologis	35
4.7.2 Bahan untuk Pengecatan Preparat Histologis	36
4.8 Pembuatan Sediaan Histologis	36
4.8.1 Pengambilan Material	36
4.8.2 Fiksasi Jaringan	37
4.8.3 Pengolahan Jaringan	37
4.8.4 Pemotongan	39
4.8.5 Pengecatan Jaringan	40
4.9 Cara Pengukuran Variabel Tergantung	41
4.10 Prosedur Penelitian	41
4.10.1 Aklimatisasi	41
4.10.2 Pembagian Kelompok	42
4.10.3 Pemberian Perlakuan	42
4.11 Waktu dan Tempat Penelitian	43
4.12 Cara Analisis Data	43
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL	45
5.1 Data Hasil Uji Pengaruh Kontrasepsi Oral	45
5.2 Data Hasil Uji Pengaruh Durasi Waktu Perlakuan	46
BAB 6 PEMBAHASAN	58
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 2.1	: Gugus estradiol dan estron	8
Gambar 2.2	: Gugus ethinil estradiol dan mestranol	8
Gambar 2.3	: Gugus norethisterone, linestrenol, ethinodiol diacetate, norgestrel	9
Gambar 2.4	: Mekanisme aksi hormon steroid melalui reseptor intraseluler	12
Gambar 2.5	: Struktur Periodontal	14
Gambar 2.6	: Struktur Histologis Ginggva Normal	16
Gambar 2.7	: Skema Teori dari Carranza	18
Gambar 3.1	: Skema kerangka konseptual penelitian	26
Gambar 4.1	: Sel-sel leukosit dalam jaringan ikat longgar	33
Gambar 4.2	: Skema alur penelitian	44
Gambar 5.1	: Grafik perbandingan jumlah rerata sel netrofil antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan kontra- sepsi oral (P) berdasarkan durasi lama waktu (minggu).....	48
Gambar 5.2	: Grafik perbandingan jumlah rerata sel limfosit antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan kontra- sepsi oral (P) berdasarkan durasi lama waktu (minggu).....	49
Gambar 5.3	: Grafik perbandingan jumlah rerata sel plasma antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan kontra- sepsi oral (P) berdasarkan durasi lama waktu (minggu).....	49
Gambar 5.4	: Grafik perbandingan jumlah rerata sel fibroblas antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan kontra- sepsi oral (P) berdasarkan durasi lama waktu (minggu).....	50
Gambar 5.5	: Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok kontrol hari ke-1 (minggu 0).	52
Gambar 5.6	: Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok kontrol minggu ke-1	53
Gambar 5.7	: Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok kontrol minggu ke-2.	53
Gambar 5.8	: Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok kontrol minggu ke-4.	54
Gambar 5.9	: Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok kontrol minggu ke-8.	54
Gambar 5.10	: Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok perlakuan kontrasepsi minggu ke-1.	55
Gambar 5.11	: Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok perlakuan kontrasepsi minggu ke-2.	55
Gambar 5.12	: Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok perlakuan kontrasepsi minggu ke-4.	56
Gambar 5.13	: Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok perlakuan kontrasepsi minggu ke-8.	56
Gambar 5.14	: Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok Kontrol dengan pembesaran 1000x.	57
Gambar 5.15	: Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok perlakuan kontrasepsi dengan pembesaran 1000x.	57

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 : Data rerata jumlah dan simpangan baku (SD) sel netrofil, limfosit, sel plasma dan fibroblas menurut kelompok (kontrol & perlakuan kontrasepsi) dan durasi waktu (minggu)	45
Tabel 5.2 : Data rerata jumlah dan simpangan baku (SD) sel netrofil, limfosit, sel plasma dan fibroblas menurut durasi waktu (minggu) pada kelompok kontrol & perlakuan kontrasepsi	47



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 : Cara pembuatan larutan untuk perlakuan	69
Lampiran 2 : Konversi jangka waktu (durasi) perlakuan untuk tikus dibanding manusia	70
Lampiran 3 : Tabel perbandingan dosis	71
Lampiran 4 : Tabel volume maksimum larutan obat yang dapat diberikan pada hewan coba	72
Lampiran 5 : Tabel data hasil penelitian	73
Lampiran 6 : Data hasil analisis statistik	76



BAB 1

PENDAHULUAN



TESIS



BAB 1 PENDAHULUAN



1.1 Latar Belakang Masalah

Sejak diperkenalkan sebagai alat kontrasepsi pada awal tahun 1960, kontrasepsi oral telah banyak diminati oleh para wanita diseluruh dunia (Cerel-Suhl, 1999). Di Indonesia Keluarga Berencana telah menjadi program nasional sejak tahun 1969. Dewasa ini program Keluarga Berencana dinilai sebagai program yang sangat berhasil diantara program serupa yang dilakukan di negara-negara yang sedang berkembang.

Didalam melaksanakan program Keluarga Berencana telah diperkenalkan bermacam-macam alat kontrasepsi, diantaranya adalah Kontrasepsi Oral. Kontrasepsi ini cukup dikenal dan banyak diminati karena efektif untuk mencegah kehamilan (Smith & Reynard, 1995), mudah dan relatif murah. Di Indonesia pada tahun 1999/2000 peserta Keluarga Berencana aktif yang menggunakan metode kontrasepsi oral sebanyak 7,796 juta wanita (BKKBN,2000).

Meskipun demikian oleh karena kontrasepsi oral merupakan hormon steroid, apalagi penggunaannya dalam jangka waktu yang lama pada wanita sehat maka harus diperhatikan mengenai akibat samping yang mungkin dapat ditimbulkan selama pemakaian atau setelah pemakaian dihentikan (Hafez, 1980). Hal ini mengingat bahwa setiap obat selalu mempunyai kerja ikutan (Boediwarsono, 1973).

Banyak penelitian telah dilakukan mengenai efek pemakaian kontrasepsi oral jenis kombinasi estrogen-progesteron terhadap kesehatan jaringan periodontal khususnya terhadap gingiva tetapi disini masih ada pertentangan yang menyatakan

sebagian besar pendapat kontrasepsi oral mempunyai efek yang merugikan terhadap jaringan periodontal. Kebanyakan penelitian-penelitian tersebut menggunakan kontrasepsi yang mengandung estrogen-progesteron dosis tinggi. Hal ini karena pada dekade 1970 atau sebelumnya kontrasepsi oral kombinasi mengandung komponen estrogen 50 µg sampai 150 µg, sedang saat ini kandungan komponen tersebut telah diturunkan menjadi dosis rendah yaitu berkisar 20 µg sampai 35 µg (Carel-Suhl, 1999), sedangkan kandungan progesteron semula antara 0,5 mg – 25 mg (Kalkwarf, 1978) dan saat ini isi kandungan bervariasi mulai 0,15 mg hingga 2,5 mg, tetapi dianjurkan sediaan yang kandungan hormonnya paling rendah (Depkes RI Dirjen POM, 2000)

Kalkwarf menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada gingiva index pada pengguna kontrasepsi oral dibandingkan dengan kontrol (Kalkwarf, 1978), karena mungkin disebabkan karena pengaruh hormon estrogen dan progesteron yang berada dalam kontrasepsi oral.

Beberapa literatur berfokus pada dosis yang diberikan berkorelasi dengan akibat yang ditimbulkan. Untuk mengurangi efek samping thrombosis diusahakan dengan jalan menurunkan dosis estrogen-progesteron yang kira-kira sesuai dengan siklus menstruasi yang normal (Boediwarsono, 1973, Carel-Suhl, 2000). Pengurangan dosis estrogen pada kontrasepsi steroid kombinasi pada beberapa tahun menghasilkan suatu penurunan kejadian penyakit vaskuler pada pengguna kontrasepsi oral (Cowley, ?, NN, 1988). Saat ini kontrasepsi oral dosis rendah dinyatakan lebih baik karena lebih sedikit efek sampingnya dibanding kontrasepsi oral dosis tinggi yang mengandung 75 % estrogen lebih banyak (Meszaros, 1999).

Maier dan Perry berpendapat walaupun beberapa merek dari kontrasepsi oral menghasilkan perubahan yang lebih dramatik daripada lainnya, tidak ada korelasi yang ditemukan berdasar kenyataan yang ada pada perbedaan isi kandungan dalam estrogen atau progesteron pada berbagai merek (Carranza, 2002).

El-Ashiry dan Fiera menyatakan kontrasepsi hormonal mempunyai efek samping memperburuk respon gingiva terhadap iritan lokal dalam suatu cara yang menyerupai saat masa kehamilan, dan bilamana diberikan selama periode lebih 1,5 tahun akan meningkatkan destruksi periodontal (Carranza, 2002). Peneliti lain menyatakan bahwa ada suatu manifestasi oral berupa meningkatnya inflamasi gingiva yang dihubungkan dengan meningkatnya level hormon ovarium estrogen dan progesterone seperti pada kehamilan atau penggunaan kontrasepsi oral (Putten, 1998, Cawson et. al, 1995, Jansen, 1981, Stephen, 2001).

Secara umum peningkatan derajat inflamasi gingiva berkorelasi dengan peningkatan periode waktu penggunaan obat sebagai efek kumulatif waktu atau lamanya pemakaian (Pankhurst et al, 1981, Tilikaratne et al, 2000). Penggunaan kontrasepsi hormonal dalam waktu yang lama dapat mempercepat progresi dari penyakit periodontal (Sorry, 2000). Tetapi dilain pihak ada yang menyatakan bahwa pemberian kontrasepsi oral secara kumulatif tidak mempunyai efek inflamasi gingiva atau skor indeks debris (Kalkwarf, 1978).

Mengingat sampai sekarang belum ada kejelasan tentang pengaruh kontrasepsi oral kombinasi yang digunakan dalam jangka waktu (durasi) yang berbeda-beda terhadap jaringan periodontium khususnya gingiva, maka penelitian mengenai hal tersebut cukup menarik untuk dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian diatas dapat diperoleh rumusan masalah yaitu.

1. Apakah pemakaian kontrasepsi oral kombinasi etinilestradiol-levonorgestrel mempunyai pengaruh terhadap jaringan gingiva ?
2. Apakah ada perbedaan pengaruh terhadap jaringan gingiva pada pemberian kontrasepsi oral kombinasi etinilestradiol-levonorgestrel setelah jangka waktu 1, 2, 4, 8 minggu ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk.

1. Membuktikan apakah pemakaian kontrasepsi oral kombinasi etinilestradiol-levonorgestrel mempunyai pengaruh terhadap jaringan gingiva.
2. Membuktikan apakah ada perbedaan pengaruh terhadap jaringan gingiva pada pemberian kontrasepsi oral kombinasi etinilestradiol-levonorgestrel setelah jangka waktu 1, 2, 4, 8 minggu.

1.4 Manfaat

Dari penelitian ini jika didapatkan hasil bahwa penggunaan kontrasepsi oral kombinasi berpengaruh positif atau negatif terhadap jaringan gingiva maka dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk meneruskan pemakaian atau menghentikan dan mengganti kontrasepsi dengan metode lain yang lebih aman. Hal ini dapat digunakan sebagai bahan informasi dalam rangka membantu para tenaga kesehatan dalam membimbing dan memilih kontrasepsi yang sesuai untuk digunakan para wanita.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA



TESIS

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kontrasepsi Oral

2.1.1 Sejarah Perkembangan Kontrasepsi Oral

Ide pembuatan kontrasepsi oral dengan hormonal berawal pada tahun 1920 sampai dengan 1950 yang akhirnya secara oral hormon tersebut efektif dapat digunakan sebagai kontrasepsi (Wharton & Blackburn, 1988).

Kemudian setelah lebih dari satu dekade, pada tahun 1960 United State Food and Drug Administration (US FDA) menyetujui penggunaan kontrasepsi oral yang pertama. Kontrasepsi oral ini oleh Searle di namakan Enovid-10 yang mengandung 150 µg hormon estrogen mestranol dan 9,85 mg hormon progestin norethynodrel (Wharton & Blackburn, 1988; Kayashi & Hyoui, 1991; Suhl & Yeager, 1999).

Setelah adanya penggunaan kontrasepsi oral tersebut, diadakan penelitian dan pertama kali dilaporkan secara serius menimbulkan efek venous thromboembolism dan pulmonary embolism diantara wanita-wanita di Inggris yang menggunakan kontrasepsi oral dosis tinggi dengan kandungan estrogen 50 µg atau lebih. Kemudian juga ditemukan hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral dengan penyakit-penyakit thromboembolik, serta pada pertengahan tahun 1970 hal itu juga dikaitkan dengan penyakit stroke dan ischemic heart disease. Tetapi disamping itu dijelaskan kontrasepsi oral ternyata juga bermanfaat membantu mencegah kanker endometrium dan ovarium (Wharton & Blackburn, 1988).

Pada tahun 1980 kontrasepsi oral berkembang secara gradual digunakan oleh sekitar 62 juta akseptor, kontrasepsi yang digunakan pada masa itu dan digunakan

sampai sekarang dikenal sebagai kontrasepsi oral dosis rendah yang mengandung kurang dari 50 µg estrogen, dan secara substansi progestin lebih kecil daripada generasi pertama (Wharton & Blackburn, 1988).

2.1.2 Jenis-Jenis Kontrasepsi Oral

Kontrasepsi oral mengandung estrogen atau progestin atau gabungan estrogen dan progestin. Preparatnya bervariasi secara kimia dan banyak mempunyai kemiripan satu sama lain, tetapi tetap mempunyai perbedaan yang jelas. Berdasarkan preparat yang tersedia dapat dibagi menjadi empat jenis sebagai berikut.

1. Kontrasepsi Oral Kombinasi

Setiap kontrasepsi oral ini mengandung 2 macam hormon derivat estrogen dan progesteron. Kontrasepsi ini diminum setiap hari mulai hari kelima saat menstruasi. Preparatnya terdiri dari 28 pil yang disesuaikan dengan siklus menstruasi. Dari preparat tersebut 20 atau 21 pil mengandung estrogen dan progesteron sedangkan 7 atau 8 pil berikutnya tidak mengandung hormon atau placebo tetapi pada beberapa produk mengandung zat besi (Nichols, 1995, AMA, 1980, Robert, 1985).

2. Kontrasepsi oral Sequensial.

Preparat ini pertama hanya mengandung estrogen yang diberikan selama 14 – 16 hari kemudian dilanjutkan dengan preparat kombinasi yang mengandung estrogen dan progesteron untuk 5 – 7 hari. Secara prinsip dari kedua tahap pemakaian tersebut harus mencapai 20 – 23 hari. Preparat ini sekarang di Amerika telah ditarik dari pasaran karena dianggap tidak efektif dan juga dihubungkan dengan meningkatnya resiko penyakit thromboemboli dan adenokarsinoma (Nichols, 1995).

3. Minipill.

Preparat ini hanya berisi progesteron saja dalam jumlah kandungan yang kecil dan diberikan setiap hari. Dengan pemberian preparat ini tidak menghambat terjadinya ovulasi tetapi cukup mempengaruhi mukosa servik dan uterus sehingga menghambat konsepsi. Preparat ini kurang populer dikarenakan dapat menyebabkan terjadinya menstruasi yang tidak teratur sebesar 30 – 60 % dari pengguna (Robert, 1985, AMA, 1980, Nichols, 1995).

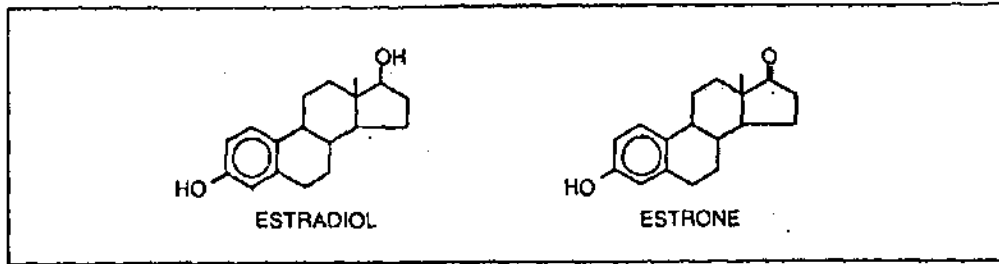
4. Kontrasepsi Oral Post Coitus.

Preparat mengandung estrogen dan progestin dengan dosis tinggi yang efektif diminum segera atau sampai dengan 72 jam setelah senggama dan digunakan selama 5 hari berturut-turut, dengan tujuan mempengaruhi endometrium sehingga mencegah implantasi (Nichols, 1995; Melmon, 92; Suherman, 1995).

2.1.3 Struktur Kimia Pil Kontrasepsi Oral

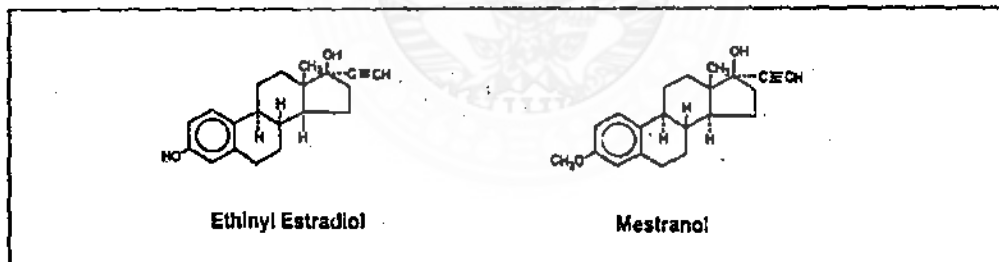
Kontrasepsi oral mengandung estrogen atau progesteron atau kombinasi estrogen dan progesteron. Preparat bervariasi secara kimiawi dan banyak mempunyai kemiripan satu sama lain tetapi mempunyai perbedaan yang jelas (Nattadiputra, 1994).

Estrogen pada dasarnya dibedakan dari hormon steroid yang lain berdasarkan cincin aromatiknya. Pada gugus hidroksil fenolik pada posisi 3 dapat terbentuk garam dan dengan demikian memungkinkan pemisahan estrogen dari hormon kelamin lainnya. Dengan cara ini dapat diisolasi hormon steroid yang pertama yaitu Estron. Hormon estrogen tepatnya yang diproduksi dalam epitel folikel adalah estradiol disamping itu juga dibentuk estron.



Gambar 2.1 Gugus estradiol dan estron

Estradiol yang diberikan secara oral tidak berkhasiat karena *first pass effect* yang tinggi, maka dikembangkan turunan estradiol yang bekerja lebih lama atau secara oral berkhasiat, yaitu ditemukan etinil estradiol yang diperoleh dengan cara memasukkan gugus etinil pada rantai C-17. Disamping itu mestranol merupakan estrogen yang sering digunakan (Mutschler, 1991; Smith & Reynard, 1995).

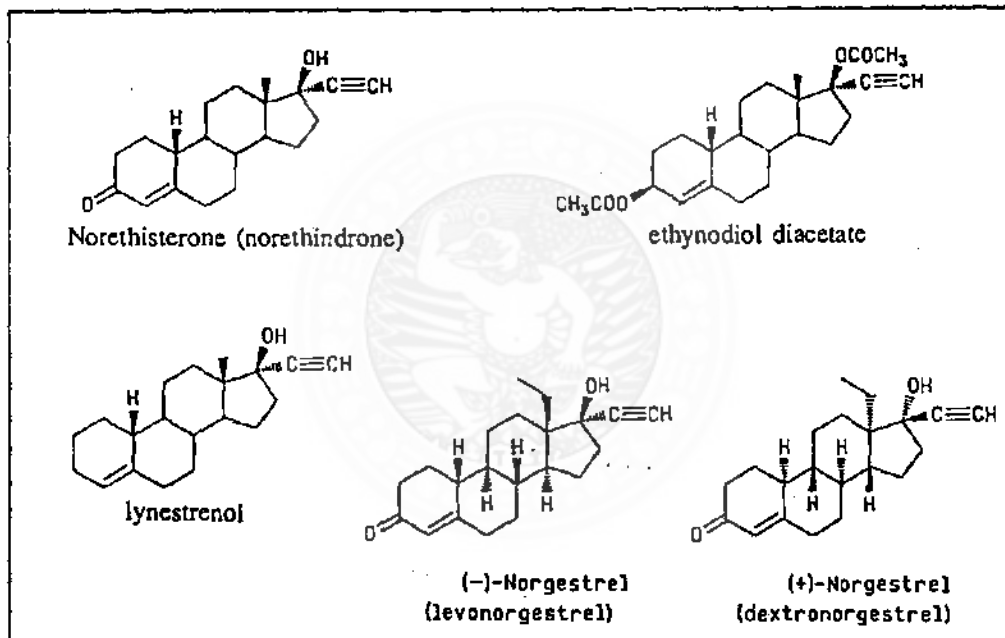


Gambar 2.2 Gugus ethinil estradiol dan mesranol

Progesteron merupakan hormon gestagen fisiologik yang dibentuk dari kolesterol dalam korpus luteum ovarium dan juga dalam plasenta, kortek anak ginjal dan testes. Progesteron hanya bekerja singkat dan lemah pada pemberian oral, untuk itu dicari derivatnya untuk memperpanjang jangka waktu kerja dengan cara dihidroksilasi pada posisi 17 dan diikuti esterifikasi dan untuk peningkatan khasiat dapat dicapai dengan memasukkan ikatan rangkap antara C-7 dan suatu gugus metil serta suatu atom klor pada posisi 6 (Mutschler, 1991; Smith & Reynard, 1995).

Gestagen yang bekerja oral diperoleh dengan memasukkan gugus etinil pada C-17 pada testesteron. Dengan demikian dari testesteron berinti C-21 yang hampir tidak memiliki sifat androgen lagi, melainkan memiliki sifat-sifat utama gestagen.

Dari 19-nortestesteron dapat dihasilkan noretisteron, linestrenol, etinodiol diasetat, norgestrel. Ini merupakan gestagen yang berkhasiat jika diberikan secara oral (Mutschler, 1991; Smith & Reynard, 1995).



Gambar 2.3 Gugus norethisterone, linestrenol, ethinodiol diacetate, norgestrel.

2.1.4 Peran Kontrasepsi Oral Pada Siklus Endometrium

Siklus endometrium atau siklus bulanan dipengaruhi oleh hormon estrogen estradiol dan progesteron yang dihasilkan oleh ovarium. Saat akhir dari siklus bulanan fungsi korpus luteum atau disebut sebagai luteolisis kadar hormon estrogen dan progesteron tersebut menurun menjadi sangat rendah, pada saat ini juga kadar folikel stimulating hormon (FSH) darah mulai meningkat dan mengadakan ikatan dengan reseptor yang ada didalam membran sel folikel ovarium, melalui second

messenger c-AMP dalam sitoplasma sel dan aktivasi c-AMP menyebabkan pembentukan dependent protein kinase yang merangsang pembentukan dan sekresi hormon kelamin wanita yaitu 17-beta estradiol yang mempunyai efek umpan balik negatif terhadap gonadotrope dari hipofisis anterior. Dengan peningkatan kadar estradiol di darah sedikit saja bisa menyebabkan penghambatan sekresi FSH yang relatif besar dan peningkatan sekresi luteinizing hormon (LH) (Guyton & Hall, 1997; Ganong, 1983).

Akibat rendahnya kadar FSH yang dikarenakan hambatan oleh estradiol tersebut pada fase ini menyebabkan hanya folikel sekunder yang mempunyai reseptor FSH terbanyak yang berhasil tumbuh menjadi folikel de Graaf dan yang lainnya mengalami regresi. Pada fase preovulasi pertumbuhan folikel yang cepat menyebabkan peningkatan kadar estradiol darah yang cukup tinggi, sehingga memberi umpan balik positif terhadap sekresi gonadotropin maka terjadi peningkatan kadar LH yang tinggi dalam waktu singkat (surge). LH surge ini selanjutnya menginduksi terjadinya ovulasi, dan sisa folikel yang telah mengalami ovulasi ini berubah menjadi korpus luteum yang mensintesis progesteron dan beberapa macam bentuk estradiol dibawah pengaruh LH. Progesteron ini kemudian berperan sebagai feed back inhibitor pada sintesis dan sekresi LH dan akibatnya korpus luteum mati bersamaan menurunnya LH, terjadi produksi oksitosin dan luteolitik agent korpus luteum yaitu prostaglandin E₂, maka terjadilah menstruasi serta bersamaan dengan itu terjadi pula efek umpan balik negatif terhadap hipofisis anterior, hipotalamus dan siklus kembali berulang (Guyton & Hall, 1997; Ganong 1983).

Pada pemakaian kontrasepsi oral yang biasanya berisi kombinasi estradiol dan progesteron akan menyebabkan peningkatan kadar kedua hormon tersebut

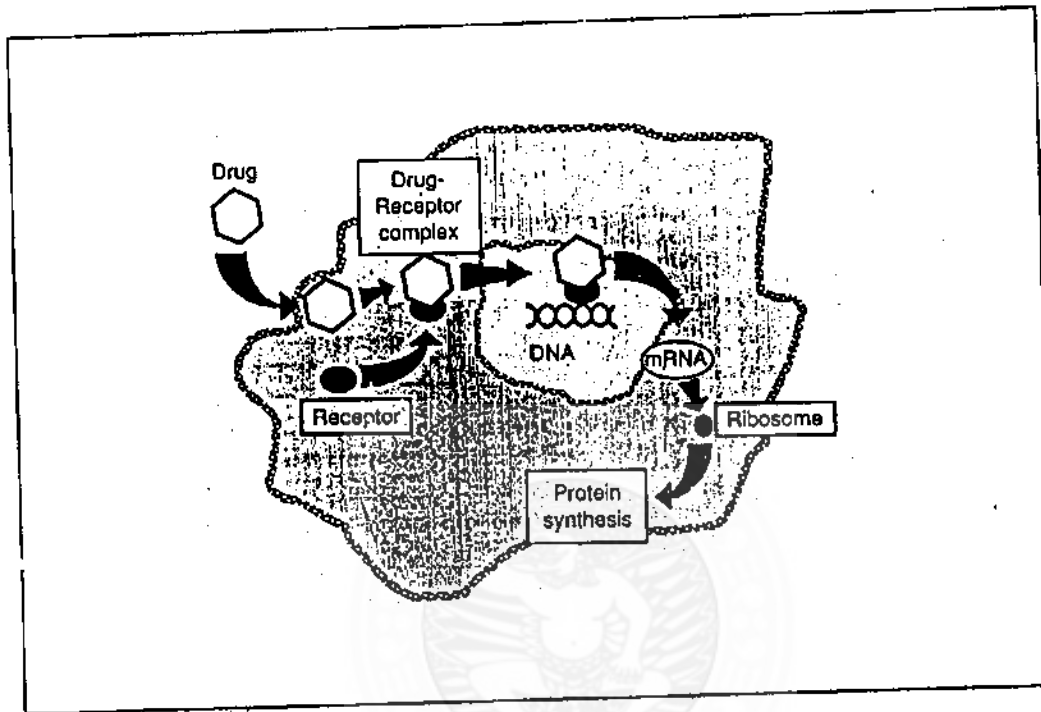
meningkat dalam darah yang akibatnya sekresi hormon gonadotropik (FSH dan LH) dihambat. FSH dalam darah menurun menyebabkan perkembangan folikel terganggu sehingga folikel tidak dapat matang dan ovulasi tidak terjadi. Korpus luteum tidak dapat hidup karena LH rendah dalam darah akibatnya siklus ovarium terputus. Dengan meningkatnya kadar estradiol dan progesteron darah juga menyebabkan penebalan endometrium uterus. Bila diantara pil aktif kontrasepsi oral steroid diselipkan pil plasebo akan menyebabkan kadar estradiol dan progesteron darah menurun dan terjadi menstruasi. Bila diberikan lagi pil berisi estradiol dan progesteron akan menyebabkan penebalan endometrium kembali. Dengan demikian siklus ovarium dan ovulasi ditekan oleh kontrasepsi oral akibat efek umpan balik negatif estradiol dan progesteron pada sekresi hormon hipofisis anterior. (Zatuchi, 1990; Shoupe, 1988; Ganong, 1998).

2.1.5 Mekanisme Kerja Kontrasepsi Oral

Kontrasepsi oral merupakan hormon steroid sintetik yang akan mempengaruhi metabolisme sebagian besar jaringan. Hormon ini berupa molekul hidropobik yang bisa menembus dinding sel dan disitoplasma akan berikatan dengan reseptor protein intraselluler jaringan sasaran (*target tissue/cell*). Mekanismenya melalui efeknya pada fungsi-fungsi spesifik seperti sintesa enzim spesifik dihepar atau akibat pengaruh umum seperti meningkatnya degradasi protein, DNA, RNA (Gunhan, 1998).

Didalam sitoplasma sel, steroid akan berikatan dengan reseptor (protein), membentuk kompleks R-S (reseptor-protein). Kompleks akan berubah bentuk kemudian menembus membran menuju inti, disini berikatan dengan bagian spesifik dari kromatin inti. Keadaan ini mengakibatkan stimulasi transkripsi mRNA dan

rRNA, yang selanjutnya mengakibatkan stimulasi translasi spesifik protein dan terjadi efek fisiologis dari protein ini (Yen & Jaffe, 1991, Gunhan, 1998).



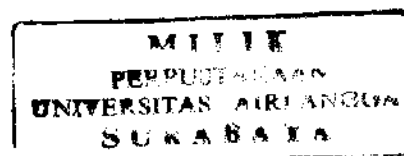
Gambar 2.4 Mekanisme Aksi Steroid Hormon Melalui Reseptor Intraseluler

2.1.6 Efek Samping Pemakaian Kontrasepsi Oral

Berdasarkan beberapa laporan efek samping yang ditimbulkan pada pemakaian kontrasepsi orai dapat bermacam-macam serta tidak hanya menimbulkan kelainan pada organ sistem reproduksi saja tetapi juga pada tempat lain.

Pada sistem reproduksi :

- menurunkan jumlah pendarahan pada saat menstruasi.
- kehamilan ektopik.
- kista ovarium.
- penyakit jinak pada mammae.



- inflamasi pelvic
- oligomenorhea
- amenorhea (Melmoon, 1992).

Pada hati :

- estrogen meningkatkan sintesis protein.
- mempengaruhi faktor-faktor koagulasi sehingga meningkatkan insiden thromboembolik.
- Meningkatkan angiotensinogen sehingga berimplikasi hipertensi (Melmoon, 1992, Skegg, 2000).

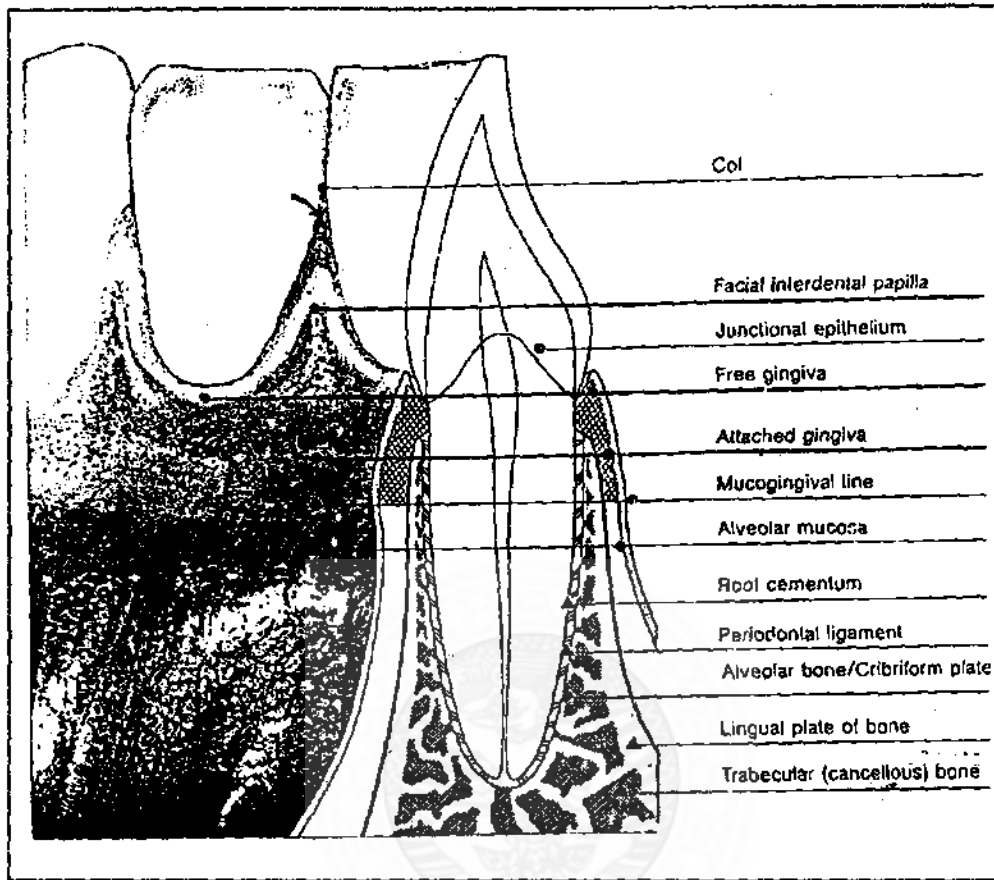
Terhadap jaringan di rongga mulut :

- menimbulkan gingivitis,
- hiperplasi,
- periodontitis (Cawson, 1995; Mariotti, 1994; Sorry, 2000; Sthepen, 2001; Putten, 1998; Desilva, 2000).

Untuk mengurangi potensi efek samping, kunci utama yang mungkin adalah dengan cara memperkecil jumlah kandungan steroid pada kontrasepsi oral (Smith & Reynard, 1995)

2.2 Histologi Jaringan Gingiva

Gingiva merupakan bagian dari mukosa rongga mulut yang menutupi dan melekat pada prosesus alveolaris tulang rahang dan mengelilingi leher gigi. Secara anatomis Landmark gingiva dibagi menjadi bagian free/marginal gingiva, attached gingiva dan interdental papilla/gingiva (gambar 2.5) (Carranza, 2002; Mjör, 1991, Rateitschak et.al, 1985).



Gambar 2.5: Struktur Periodontal
 Sumber : Rateischak et al., 1985

2.2.1 Epitel Gingiva

Gingiva terdiri dari jaringan ikat yang diluarnya ditutupi epitel berlapis pipih berkeratin. Epitel gingiva ini berdasarkan areanya dibagi menjadi 3, yaitu :

1. Oral/outer epithelium.

Menutup puncak dan permukaan luar gingiva margin dan permukaan gingiva cekat dengan epitel berlapis pipih bertanduk (keratin) atau parakeratin. Pada stratum basale bentuk sel kubis atau kolumnar, kemudian stratum spinosum sel bentuk polygonal, stratum granulosum terdiri dari sel pipih dengan granula keratohyalin basofilik dan nukleus hiperkromik agak berkerut, sedangkan lapisan paling superficial stratum korneum berkeratin atau parakeratin (Carranza, 1990).

2. Sulcular epithelium

Terdiri dari epitel berlapis pipih tak bertanduk (non keratin) tanpa retepeg. Terletak koronal dari batas koronal epitelium junctional sampai dengan puncak gingiva margin. Kadang-kadang nampak beberapa sel dengan degenerasi hidropik, akan tetapi sel ini mempunyai potensi untuk berkeratin apabila; 1. tersingkap dan terbuka kearah kavitas oral, 2. flora bakterial di sulkus bisa dibersihkan secara total (Carranza, 1990).

2. Junctional epithelium

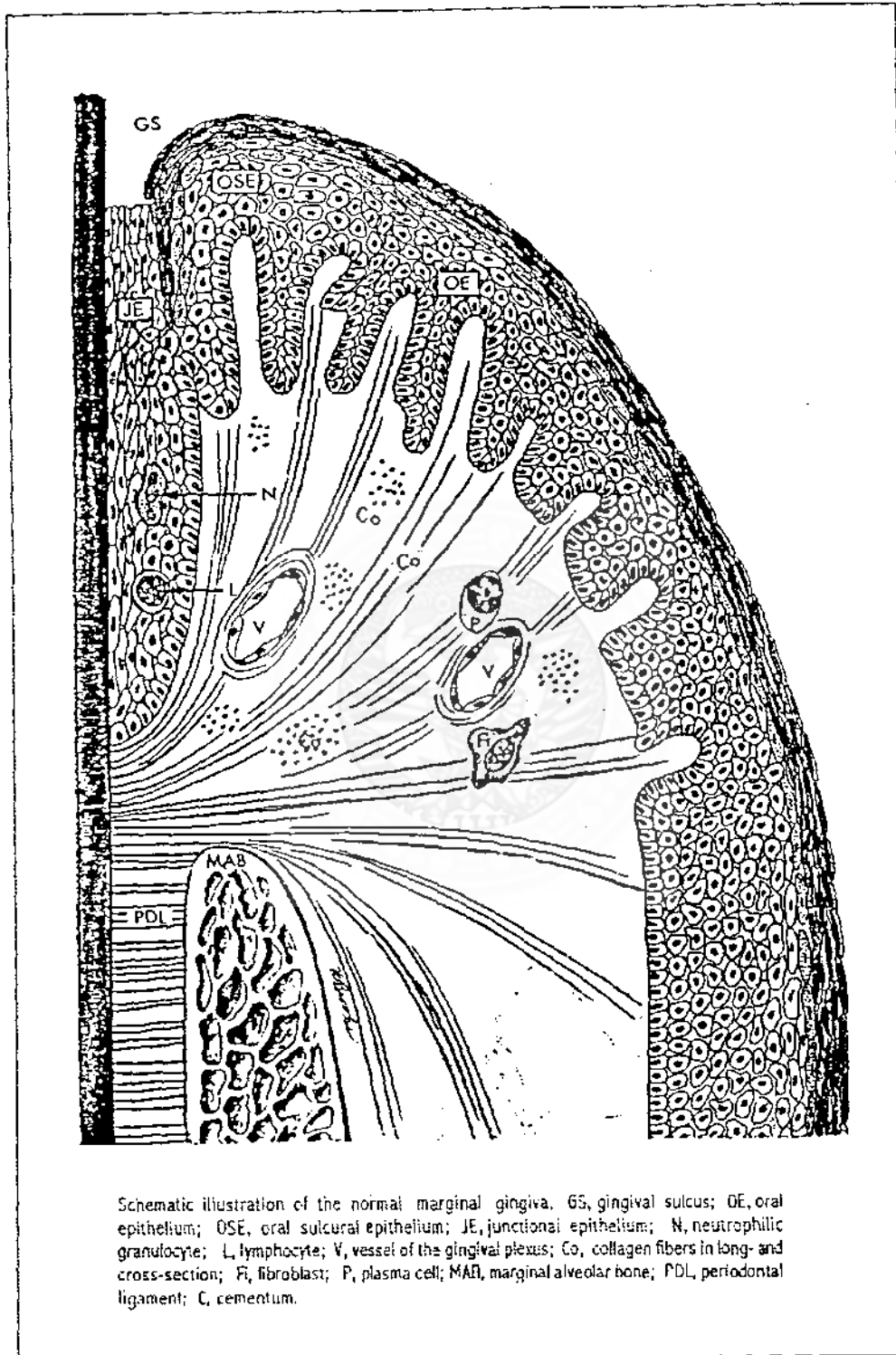
Merupakan collar like band yang melekat pada permukaan gigi sebagai epitel perlekatan, berupa epitel berlapis pipih tanpa tanduk. Tersusun atas 3 – 4 lapis, tetapi jumlah lapisan meningkat seiring bertambahnya usia menjadi 10 – 20 lapis dan panjangnya antara 0,25 – 1,35 mm. Junctional epitel ini lebarnya ± 1 mm melekat pada afibrilar sementum pada mahkota gigi dekat cemento enamel junction ke sementum akar (Carranza, 1990; Yamasaki et al., 1979).

2.2.2 Jaringan Ikat Gingiva

Jaringan ikat gingiva sebagai lamina propria tersusun atas kolagen yang padat dengan sedikit fiber elastik. Cabang fiber-fiber retikulin argyrophilik terdapat diantara fiber-fiber kolagen dan meliputi dinding pembuluh darah (Carranza, 2002).

Lamina propria dibedakan menjadi 2 lapisan (Carranza, 2002; Mjör, 1991):

1. lapisan papilari yang mendekati epitelium dan menjorok diantara bentukan epitel retepeg.
2. lapisan retikuler, yang melapisi periosteum tulang alveolar.



Gambar 2.6 : Struktur Histologis Gingiva Normal
 Sumber : Schluger et al., 1990

Fiber-fiber gingiva ini mempunyai arah yang dibedakan menjadi 3 kelompok sebagai berikut.

1. Kelompok gingivodental

Fiber-fiber ini melekat pada sementum dan disisi lain ujungnya pada dasar epitel sulcus, epitel gingiva margin, epitel gingiva cekat, puncak gingiva interdental, dan external periosteum.

2. Kelompok sirkuler

Fiber-fiber ini arahnya mengelilingi gigi seolah membentuk cincin menyilang jaringan ikat gingiva margin dan gingiva interdental.

3. Kelompok transeptal

Fiber berada di interproksimal dengan arah horizontal melintas koronal krista alveolar dan melekat antar aproksimal 2 gigi (Carranza, 2002; Mjör, 1991).

2.2.3 Elemen Seluler Jaringan Ikat

Sel mast merupakan elemen seluler yang terdistribusi menyebar ditubuh, juga banyak didalam jaringan ikat mukosa mulut dan gingiva, terutama dekat pembuluh darah. Sel ini mengandung banyak histamin jaringan ikat, seperti heparin, protease dan substansi aktif lain (Carranza, 2002; Mjör, 1991).

Elemen seluler jaringan ikat gingiva yang paling banyak adalah fibroblas yang berada diantara berkas-berkas fiber kolagen (Mjör, 1991).

Neutrofil bisa nampak relatif jumlahnya pada jaringan ikat gingiva dan pada sulkus gingiva (Carranza, 2002).

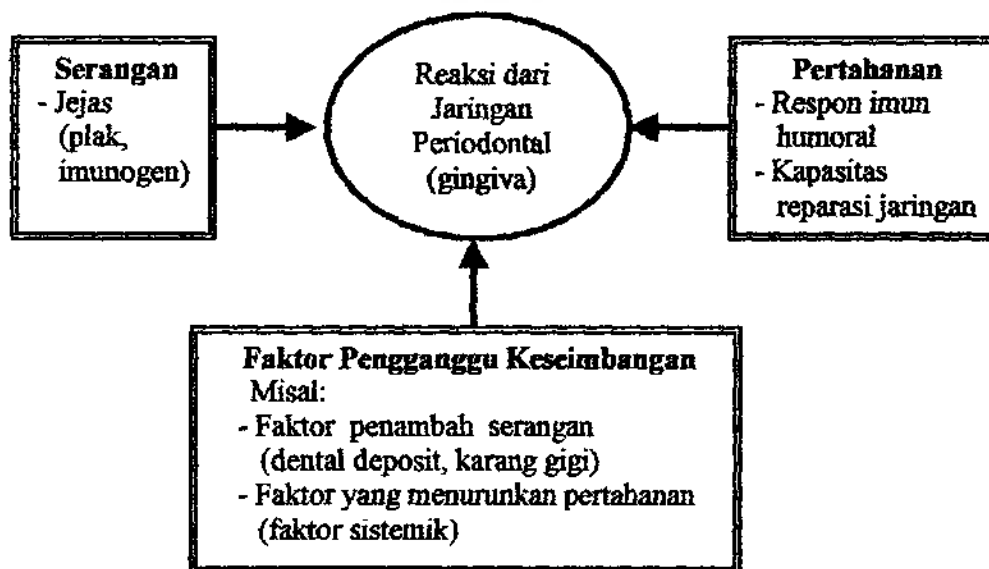
Sel plasma dan limfosit ditemukan sedikit di jaringan ikat dekat sulkus pada gingiva yang secara klinis dianggap sebagai gingiva normal (Carranza, 2002).

Sel-sel inflamatori ini seringkali nampak dalam jumlah kecil pada gingiva normal yang mana sel ini bermigrasi dari pembuluh darah. Keberadaannya dikaitkan dengan adanya penetrasi dari substansi antigenik dari kavitas mulut melalui sulkus dan epitelium junctional (Mjor, 1991; Carranza, 2002).

2.3 Mekanisme Terjadinya Gingivitis

Penyakit periodontal merupakan kelainan yang banyak dijumpai dimasyarakat Indonesia, kondisi paling awal dari tahap penyakit periodontal adalah gingivitis. Dengan faktor penyebab yang cukup kompleks baik lokal maupun sistemik menyebabkan gingivitis memberikan fakta patogenesis yang berbeda-beda (Soeharjo, 1998).

Sampai saat ini patogenesis peradangan gingiva masih berdasarkan pada teori Carranza, 1979. Teori tersebut menyatakan bahwa peradangan gingiva/periodontal ditentukan oleh adanya interaksi dari 3 faktor, yaitu; serangan, pertahanan tubuh/respon imun dan faktor sistemik/pengganggu (Roebianto, 1993).



Gambar 2.7 Skema teori dari Carranza, 1979.

Sumber : Roebianto, 1993

Perubahan patologis yang berupa gingivitis berhubungan dengan adanya mikroorganisme mulut di sulkus gingiva. Organisme mensintesa produk perusak yang menyebabkan kerusakan epitel, sel-sel jaringan ikat dan bahan-bahan interseuler, misalnya kolagen, substansi dasar dan glikokalik (sel coat). Akibatnya celah diantara sel-sel epitel junctional meluas selama awal gingivitis yang mungkin menyebabkan agen injuri dari bakteri dapat mencapai akses jaringan ikat (Carranza, 2002).

Secara histologis peristiwa perkembangan gingivitis ini dianalisa dan dibedakan menjadi 3 tingkat yang berbeda sebagai berikut (Carranza, 2002; Stephen, 2001, Soehardjo, 1998).

1. Gingivitis tingkat 1

Nampak gambaran klasik dari inflamasi akut di jaringan ikat dibawah epitel junctional. Perubahan gambaran morfologi pembuluh darah, seperti melebarnya kapiler-kapiler kecil atau vena, dan melekatnya neutrofil pada dinding pembuluh darah, yang terjadi antara 2 hari sampai 1 minggu setelah plak berakumulasi. Sedikit leukosit yang sebagian besar polimorfonuklear neutrofil (PMNs) meninggalkan kapiler dan bermigrasi melewati dinding serta makrofag, limfosit dan sel plasma. Sel-sel tersebut terlihat dengan meningkatnya jumlah di jaringan ikat, epitel junctional dan sulcus gingival.

2. Gingivitis tingkat 2

Terlihat suatu infiltrasi leukosit di jaringan ikat dibawah epitel junctional dan nampak nyata jumlah limfosit $\pm 75\%$ tetapi juga terdapat beberapa migrasi neutrofil, makrofag, sel plasma dan sel mast. Disini sel-sel inflamatori lebih banyak dibanding pada tingkat 1. Pada epitel junctional menjadi lebih banyak

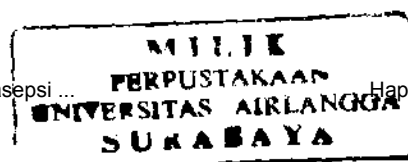
infiltrat neutrofil dan ini juga didapatkan pada sulcus gingival, serta di epitel junctional mulai nampak bentukan retepeg atau ridge.

3. Gingivitis tingkat 3

Disini ditemui sel plasma dan limfosit yang meningkat jumlahnya menjadi lebih banyak. Sel plasma ditemui pada epitel junctional serta invasi ke jaringan ikat yang lebih dalam, sekitar pembuluh darah dan diantara berkas-berkas fiber kolagen. Celah interselluler epitel junctional terbuka lebih luas sehingga terisi granula debris seluler, termasuk derivat lisosom dari neutrofil yang rusak, limfosit, monosit. Lisosom mengandung asam hidrolase yang dapat merusak komponen jaringan. Di epitel junctional berubah dan berkembang retepeg yang lebih menonjol kedalam jaringan ikat dan pada basal lamina telah rusak pada beberapa bagian. Di dalam jaringan ikat fiber-fiber kolagen yang telah rusak dikelilingi infiltrat yang berasal dari sel plasma, neutrofil, limfosit, monosit dan sel mast yang telah rusak. Sebagai keseimbangan disini terjadi proliferasi fibroblas.

2.4 Peran Kontrasepsi Oral Terhadap Terjadinya Gingivitis

Perubahan secara biologi terjadi didalam jaringan periodonsium selama pemakaian kontrasepsi oral yang menyerupai pada masa pubertas, siklus menstruasi, kehamilan dan menopause. Hal ini menunjukkan adanya hubungan antara hormon steroid seks dan kesehatan periodontal. Pada observasi klinis yang menghubungkan antara kekhususan jaringan dengan lokalisasi hormon, identifikasi reseptor hormon, yang mana pada metabolisme hormon secara kuat mengindikasikan bahwa jaringan periodontal sebagai target untuk estrogen, progesteron dan androgen (Mariotti, 1994; Park 1982).



Patologi periodontal dapat terjadi dari aksi dan interaksi antara hormon seks steroid pada sel-sel spesifik yang berada pada periodonsium (Mariotti,1994). Aktivitas hormon seks dapat mengubah struktur jaringan ikat serta responnya terhadap suatu rangsang. Pemberian hormon seks akan menurunkan respon gingiva terhadap bahan perangsang lokal. Hal ini telah dibuktikan dari penelitian dengan penggunaan hormon seks secara topikal dapat menyebabkan sel-sel mast dan sel-sel perindotelial jaringan menjadi rusak sehingga menyebabkan terlepasnya histamin dan enzim proteolitik sel-sel tersebut. Pelepasan ini memperberat peradangan gingiva yang telah terjadi akibat rangsangan lokal. Histamin menyebabkan dilatasi dan menaikkan daya permeabilitas pembuluh-pembuluh darah kapiler setempat, sehingga terjadi eksudasi cairan vaskuler ke jaringan ekstra vaskuler (Mustaqimah & Syafri, 1986).

Banyak penelitian mengenai pemakaian kontrasepsi oral menemukan hasil berupa terjadinya kenaikan jumlah cairan eksudat gingiva (GCF). Perubahan jumlah cairan gingiva ini sangat berhubungan dengan perubahan permeabilitas dan dilatasi kapiler (Tilikaratne et al, 2000; Jensen 1981). Kenaikan daya permeabilitas pembuluh darah kapiler menyebabkan sirkulasi darah setempat menjadi lebih lambat, sehingga mengakibatkan terjadinya eksudasi cairan radang yang penuh dengan protein dan debris seluler ke jaringan ekstra vaskuler. Pembuluh-pembuluh darah subepitel di sepanjang perlekatan epitelium yang terletak sejajar dengan permukaan epitel mengandung sangat banyak pembuluh darah venula. Kemampuan daya permeabilitas pembuluh darah venula lebih banyak dibandingkan dengan kemampuan pembuluh-pembuluh darah kapiler maupun arteriola. Dengan terjadinya kenaikan permeabilitas pembuluh-pembuluh darah pada regio dento gingiva, akan didapatkan kenaikan jumlah dan aliran eksudat gingiva yang nyata. Disamping itu

menurut Kalkwarf (1978) mekanisme perubahan respon dari jaringan gingiva yang terjadi karena adanya perubahan mikrovaskulatur, perubahan permeabilitas gingiva serta meningkatnya sintesa prostaglandin E2 yang berperan sebagai mediator inflamasi.

Pada pemakaian hormon progesteron yang berlebihan akan menyebabkan aksi langsung terhadap sel-sel endotel kapiler, sehingga terjadi kenaikan permeabilitas kapiler gingiva (Vittek et al, 1979; Seymour & Heasman, 1992). Sebagai akibat dari peristiwa itu terjadi kenaikan permeabilitas kapiler dan jumlah eksudat gingiva bertambah. Bahkan Ramfjord dan Ash memastikan bahwa kenaikan aliran dan jumlah eksudat gingiva pada pemakaian pil kontrasepsi berbeda dengan kenaikan eksudat gingiva pada kehamilan maupun siklus menstruasi. Jadi penggunaan kontrasepsi oral akan menyebabkan jumlah hormon progesteron tubuh meningkat, sehingga terjadi eksudasi cairan dari pembuluh-pembuluh darah kapiler ke jaringan ikat sekitarnya. Keadaan ini merupakan faktor pencetus perkembangan lesi radang, serta dapat memperberat radang kronis pada jaringan periodontium yang sudah ada.

Hormon estrogen dapat mempengaruhi proliferasi dan maturasi epitel gingiva dan jaringan ikat lainnya, dengan cara mempengaruhi reseptor-reseptor khusus terhadap hormon ini pada gingiva manusia (Vittek et al, 1979, Gunhan, 1998). Sedang hormon estrogen yang berlebihan akan menyebabkan perubahan keratinisasi epitel gingiva dan merubah derajat kemampuan polimerisasi substansi dasar jaringan ikat (Seymour & Heasman, 1992). Ditemukan juga beberapa macam estrogen yang aktif dalam rongga mulut. Pada binatang percobaan secara laboratoris estrogen ini akan menyebabkan penebalan epitel gepeng berlapis dan perusakan perlekatan epitel yang nyata serta hiperplasi epitel papil interdental. Sedang pada

sel-sel jaringan ikat estrogen akan menyebabkan kenaikan kolagenase sel-sel. Menurut Carranza (2002), plak bakteri dinyatakan sebagai penyebab utama terjadinya proses peradangan gingiva. Selain disebabkan oleh plak bakteri, proses peradangan gingiva juga dapat terjadi sebab adanya kolagenase jaringan ikat gingiva yang meningkat.

Salah satu faktor etiologi penyakit periodontal adalah karena obat-obatan, bisa berupa kontrasepsi hormon. Hormon seks progesteron dapat berperan sebagai faktor penghambat terhadap respon host. Disamping itu progesteron ditemukan dapat menyebabkan timbulnya aksi langsung thd sel-sel endotel kapiler, dan menyebabkan penekanan pada respon imun seluler. Sebaliknya, estrogen menstimulasi sistem imunisasi tubuh (Vittek et al., 1979).

Pada penelitian Kamman dan Loesche mendapatkan bahwa estrogen dan progesteron dapat mempengaruhi flora mikrobiota ekologi subgingiva. Mereka berpendapat bahwa perubahan keadaan hormon ini mempengaruhi peradangan gingiva. Slots et al., menemukan adanya peningkatan jumlah mikroorganisme dari spesies *Bacteroides* dalam sulcus gingiva wanita pemakai kontrasepsi, yaitu ± 16 kali daripada wanita bukan pemakai kontrasepsi oral dan tidak hamil. Disisi lain ada pernyataan bahwa pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral untuk beberapa tahun namun menunjukkan sedikit perubahan gingiva dihubungkan dengan peningkatan bakteri. Sehingga ini menunjukkan bahwa perubahan mikrobial secara signifikan terjadi pada individu dengan kesehatan oral yang bagus dibawah suatu perubahan kondisi sistemik. Peningkatan jumlah species bakteroid pada kasus ini membuktikan adanya indikator yang sensitif dari kondisi sistemik hormonal (Jensen et al., 1981).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN



TESIS

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual

Berdasarkan tinjauan pustaka dan beberapa penelitian yang telah dilakukan kontrasepsi oral kombinasi mempunyai efek samping, khususnya terhadap jaringan dirongga mulut yaitu terjadinya gingivitis atau periodontitis (Cawson, 1995, Mariotti, 1994; Sorry, 2000; Stephen, 2001; Putten, 1998; Desilva, 2000).

Perubahan secara biologi terjadi didalam jaringan periodontium selama pemakaian kontrasepsi oral. Dari observasi klinis menyatakan ada hubungan antara metabolisme hormon steroid seks dengan jaringan periodontal sebagai target sel (Mariotti, 1994; Park, 1982).

Hormon steroid estrogen dan progesteron merupakan suatu molekul hidrofobik yang berikatan dengan reseptor protein intraseluler yang dibatasi dengan sitoplasma dan membran inti. Hormon ini meregulasi (aktivasi dan menekan) transkripsi dengan gen-gen spesifik yang tergantung pada kondisi metabolik dari sel-sel (Gunhan et al, 1998). Akibat pengaruhnya pada reseptor-reseptor khusus pada gingiva bisa mempengaruhi proliferasi epitel gingiva dan jaringan ikat. Hormon estrogen yang berlebihan akan menyebabkan perubahan keratinisasi epitel sehingga terjadi penebalan epitel gepeng berlapis, hiperplasi epitel papil interdental serta perusakan perlekatan epitel gingiva dan merubah derajat kemampuan polimerisasi substansi dasar jaringan ikat. Disamping itu estrogen dikatakan mampu meningkatkan kolagenase, menstimulasi sistem imun serta menstimulasi terjadinya proliferasi dan maturasi jaringan ikat gingiva dan epitelium (Pankhrust et al., 1981, Gunhan, 1998).

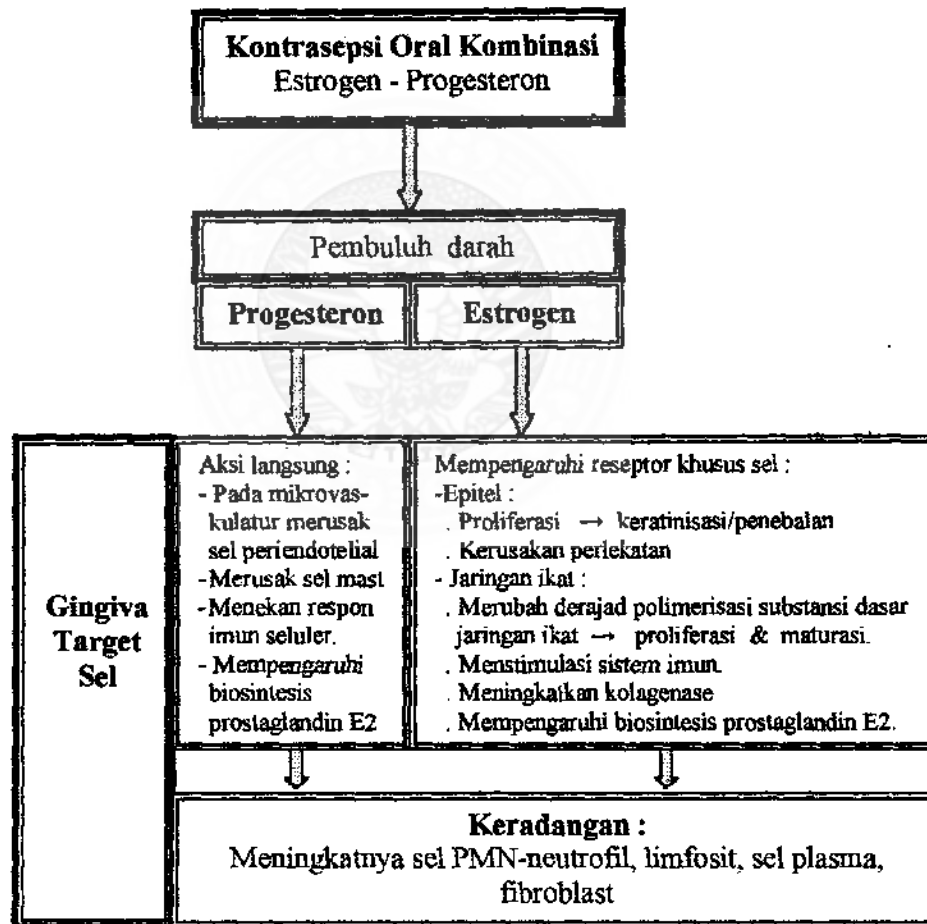
Pemberian hormon seks steroid akan menurunkan respon gingiva terhadap bahan perangsang lokal. Ini dibuktikan bahwa hormon seks progesteron dapat menyebabkan timbulnya aksi langsung penekanan respon imun seluler serta merusak sel-sel mast dan sel-sel pericndotelial jaringan sehingga menyebabkan terlepasnya histamin dan enzim proteolitik sel. Histamin ini menyebabkan dilatasi dan meningkatkan daya permeabilitas pembuluh-pembuluh darah kapiler setempat, sehingga terjadi eksudasi cairan vaskuler ke jaringan ekstrasvaskuler (Mustaqimah dan Syafril, 1986). Selain itu, progesteron bersinergi dengan estrogen mampu mempengaruhi biosintesis prostaglandin E2 yang berperan sebagai mediator inflamasi (Kalkwarf, 1978).

Untuk mengurangi potensi efek samping, kunci utama yang mungkin adalah dengan cara memperkecil jumlah kandungan steroid pada kontrasepsi oral (Smith & Reynand, 1995).

Lindhe dan Bjorn menunjukkan bahwa aliran cairan gingiva meningkat selama 6 bulan pertama dari pemakaian obat kontrasepsi oral dan hal ini tidak diasosiasikan dengan suatu peningkatan pada plak gigi. Ada suatu kecenderungan bagi subyek yang menggunakan obat hormonal selama lebih dari 1,5 tahun diketahui memiliki indeks gingiva yang lebih tinggi dan juga lebih banyak kehilangan perlekatan periodontal daripada subyek yang memakainya selama kurang dari 1,5 tahun atau subyek yang tidak memakai kontrasepsi hormonal (Pankhrust et al, 1981).

Knight dan Wade menyelidiki efek kontrasepsi oral yang digunakan selama rata-rata periode 0,7 tahun dan 3 tahun, dikatakan bahwa kecenderungan inflamasi yang lebih besar terdapat pada subyek yang menggunakan lebih lama, meskipun secara statistik tidak begitu bermakna. Sedangkan disisi lain dikatakan telah

menunjukkan hasil statistik yang signifikan pada periode penggunaan yang lebih lama (Pankhurst et al, 1981). Sedangkan pada penelitian Pankhurst (1981) dihasilkan temuan bahwa derajat inflamasi gingiva berhubungan dengan durasi penggunaan obat yang dikatakan sebagai efek kumulatif waktu, tetapi perbedaan signifikan sehubungan dengan periode waktu medikasi tersebut tidak ditemukan dengan membandingkan level perlekatan.



Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual Penelitian

3.2 Hipotesis Penelitian

Pada penelitian ini diajukan hipotesis bahwa :

1. Pemakaian kontrasepsi oral kombinasi etinilestradiol-levonorgestrel dapat mempengaruhi pada jaringan gingiva.
2. Terdapat perbedaan pengaruh pada jaringan gingiva pada pemberian kontrasepsi oral kombinasi etinilestradiol-levonorgestrel setelah 1, 2, 4, 8 minggu.



BAB 4

METODE PENELITIAN



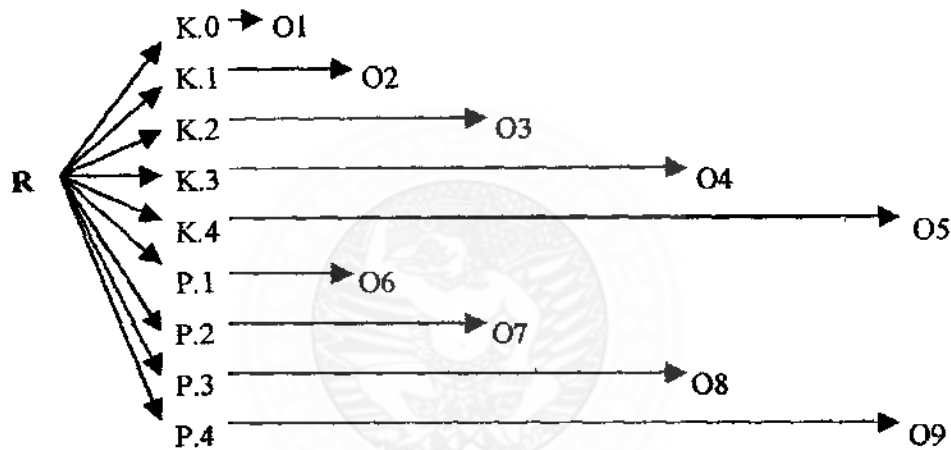
TESIS

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan menggunakan metode eksperimental dan menggunakan rancangan The Separate-sample Pretest-Posttest Control Group Design (Campbell & Stanley, 1966).



Keterangan :

- R : Randomisasi
- K.0 : Kontrol tanpa perlakuan hari ke-1 langsung dikorbankan
- K.1 : Kontrol diberi CMC (*Carboksil Metil Cellulosa*) selama 1 minggu.
- K.2 : Kontrol diberi CMC selama 2 minggu
- K.3 : Kontrol diberi CMC selama 4 minggu
- K.4 : Kontrol diberi CMC selama 8 minggu
- P.1 : Perlakuan diberi estrogen & progesteron dalam CMC selama 1 minggu
- P.2 : Perlakuan diberi estrogen & progesteron dalam CMC selama 2 minggu
- P.3 : Perlakuan diberi estrogen & progesteron dalam CMC selama 4 minggu
- P.4 : Perlakuan diberi estrogen & progesteron dalam CMC selama 8 minggu
- O1-O9 : Data hasil pengamatan

4.2 Populasi Sampel, Besar Sampel dan Teknis Pengambilan Sampel

Populasi dan subyek penelitian adalah kelompok tikus putih yang diambil dari tempat penangkarnya. Sampel ditarik dari populasi yang tidak terbatas

(*infinit*). Sampel terdiri dari 4 kelompok perlakuan dengan pemberian dosis yang sama tetapi diberi perlakuan dengan durasi waktu yang berbeda dan 1 kelompok kontrol pretest serta 4 kelompok kontrol posttest. Sembilan kelompok tersebut diambil secara acak (*simple random sampling*) dengan cara mengundi dari setiap tikus yang terlebih dahulu diberi nomer (Zainuddin, 1999).

Sampel acak diambil dari populasi tikus putih (*rattus norvegicus*) strain Wistar, jenis kelamin betina, berumur 6 minggu dari laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Sebelum dilakukan penelitian hewan coba tikus dipelihara dengan kondisi yang sama selama 2 minggu. Pakan yang digunakan adalah jenis Hi-Pro-Vite 511 dari Charoen Pokphand dan diberi minum aqua bidest ad libitum dari PDAM.

Besar sample atau jumlah ulangan (replikasi) minimal dihitung dengan rumus sebagai berikut (Stell & Torie, 1991):

$$(t - 1) (n - 1) \geq 20$$

Dengan menentukan jumlah kelompok (t) sebanyak 9 kelompok, maka besar sampel (n) pada masing-masing kelompok :

$$(9 - 1) (n - 1) \geq 20$$

$$n \geq 3,5 \text{ ekor} = 4 \text{ ekor}$$

Bila ditentukan tingkat kematian (F) 20 %, maka besar sampel pada masing-masing kelompok dihitung sebagai berikut.

$$\begin{aligned} BS &= \frac{1}{1 - F} \times n \\ &= \frac{1}{1 - 0,2} \times 4 = 5 \end{aligned}$$

Jadi dalam penelitian ini besar sample 5 ekor tikus tiap kelompok perlakuan.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah perlakuan pemberian kontrasepsi oral kombinasi etinilestradiol & levonorgestrel dengan lama pemberian (durasi) yang berbeda.

4.3.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah sel-sel keradangan yaitu :

- jumlah sel-sel mononuklear (limfosit, sel plasma),
- sel polimorfonuklear (neutrophil) dan
- fibroblast (Appelgren et al, 1979; Klausen, 1991; Lawler et el, 1992).

4.3.3 Variabel Kendali

Variabel kendali dalam penelitian ini adalah :

1. umur dan jenis kelamin hewan coba.
2. berat badan hewan coba sebelum perlakuan
3. pemeliharaan dan perlakuan hewan coba
4. pakan dan minum untuk hewan coba
5. waktu perlakuan.

4.4. Definisi Operasional Variabel

4.4.1 Pemberian Kontrasepsi Oral Kombinasi Estrogen dan Progesteron

Pemberian kontrasepsi oral kombinasi estrogen dan progesteron dengan cara melalui sonde langsung ke lambung. Pemberian dosis diambil dari preparat

kontrasepsi oral kombinasi yang mengandung etinil-estradiol dan levonorgestrel yang banyak digunakan dan diedarkan di Indonesia.

Perhitungan dosis untuk pemberian kontrasepsi oral kombinasi pada tikus dikonversikan berdasarkan perhitungan perbandingan berat badan tikus sebesar 200 g menerima dosis 0,018 dosis manusia dengan berat badan 70 kg (Paget & Barnes, 1964). Untuk berat badan tikus yang berumur 2 bulan ± 200 g (Baker et al 1979), sedang rata-rata berat badan wanita Indonesia ±50 kg (Krisdinamurtirin & Purwono, 1988).

Kandungan dosis obat kontrasepsi oral yang digunakan oleh orang-orang Eropa atau Amerika mempunyai kesamaan dengan yang digunakan di Indonesia, sedangkan dari data diatas wanita Indonesia mempunyai berat badan rata-rata yang lebih kecil dibanding orang Eropa atau Amerika. Dengan demikian wanita Indonesia mendapat dosis yang relatif lebih besar. Berdasarkan hal itu, maka dosis yang harus diberikan ke tikus juga lebih besar. Perhitungan dosis untuk tikus yang mempunyai berat 200 g adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned} &= (70 / 50) \times 0,018 \times \text{dosis manusia} \\ &= 0,025 \times \text{dosis manusia.} \end{aligned}$$

Untuk memberikan secara oral obat tersebut terlebih dahulu dilarutkan dengan *suspending agent* karboksil metil selulosa 1 % larutan sehingga terbentuk suspensi (Martindale, 1982)

4.4.2 Variabel-variabel Tergantung Yang Diukur

Untuk mengetahui perubahan-perubahan morfologi yang terjadi diperlukan pengukuran dengan cara memeriksa atau menghitung sel PMN (neutrofil), sel limfosit, sel plasma dan sel fibroblas. Untuk dapat melakukan hal tersebut perlu

diketahui ciri-ciri dari masing-masing sel sebagai berikut (gambaran sel tersaji pada gambar 4.1) :

1. Sel PMN neutrofil

Bentuk sel bulat, ukuran diameter 12-14 μm mempunyai inti polimorf bisa mencapai 5 lobus. Sitoplasma mempunyai granula azurofilik yang ukurannya lebih kecil dibanding eosinofil dan basofil.

2. Sel limfosit

Bentuk sel bulat dengan inti tampak gelap. Ukurannya relatif kecil dengan diameter 6 – 8 μm . Inti berbentuk bulat kadang-kadang dengan suatu lekukan dan hampir memenuhi seluruh sel. Sitoplasmanya sangat sedikit sehingga hampir tidak kelihatan dan berwarna basofilik (Juncqueira, 1988; Lesson et al., 1991)

3. Sel plasma .

Bentuk sel lonjong, ukurannya sama atau lebih besar dari sel limfosit. Intinya bulat atau lonjong, letaknya eksentris. Khromatin inti tersusun seperti jeruji roda pedati. Sitoplasmanya bersifat basofilik dan pada daerah yang berbatasan dengan inti terdapat daerah terang atau pucat membentuk perinuklear. Sel plasma ini merupakan limfosit B yang telah matang dan tidak membelah lagi (Singh, 1991; Lesson et al, 1991).

4. Sel fibroblas

Jenis sel ini paling banyak dalam jaringan ikat. Bentuk sel gepeng mempunyai tonjolan-tonjolan sebagai prosesus sitoplasmik dan ukurannya relatif besar. Inti tampak lonjong, mempunyai satu atau dua anak inti terdapat butir-butir khromatin. Sitoplasmanya basofilik (Juncqueira, 1988; Lesson et al, 1991) .



Gambar 4.1 Sel-sel leukosit dalam jaringan ikat longgar, Pengecatan HE, Pembesaran 640 x, N : neutrofil, L : limfosit, P : sel plasma, F : fibroblas, Er : eritrosit, Eo : eosinofil, M : makrofag.

Sumber : Burkitt, 1995

4.4.3 Umur dan Jenis Kelamin Hewan Coba

Umur hewan coba diusahakan hampir sama yaitu 8 minggu (2 bulan) dengan jenis kelamin betina.

4.4.4 Berat Badan Hewan Coba Pada Awal Perlakuan

Berat badan hewan coba pada awal perlakuan kurang lebih ± 200 gram

4.4.5 Pakan Hewan Coba

Hewan coba diberi pakan yaitu pakan jenis Hi-Pro-Vite 511 dari Charoen Pokphand.

4.4.6 Waktu Perlakuan

Perlakuan pada tikus dilaksanakan selama 8 minggu, ini dikonversikan berdasarkan pengalaman peneliti sebelumnya yang menyatakan bahwa kontrasepsi oral telah dapat mempengaruhi gingiva manusia bila digunakan minimal 6 - 18 bulan (Pankhrust et al, 1981; Arijani, 1986). Penghitungan konversi waktu perlakuan terdapat pada lampiran.

4.4.7 Pemeliharaan Hewan Coba

Pemeliharaan hewan coba dilakukan disebuah kandang dimana setiap kandang diisi 5 ekor hewan coba. Kandang terbuat dari bak plastik berbentuk kotak yang dimodifikasi dan ditutup dengan anyaman kawat aluminium.

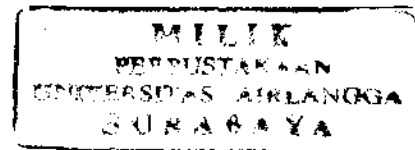
4.5 Bahan Penelitian

4.5.1 Bahan Perlakuan

Pada penelitian ini menggunakan kontrasepsi oral kombinasi etinil-estradiol levonorgestrel yang secara umum banyak digunakan oleh akseptor KB di Indonesia dengan dosis etinilestradiol 30 µg dan levonorgestrel 0,15 mg.

Dosis yang diberikan ke masing-masing tikus sebesar :

- Etinil-estradiol = $0,025 \times 30 \mu\text{g}$
= 0,75 µg
- Levonorgestrel = $0,025 \times 0,15 \text{ mg}$
= 0,00375 mg.



4.5.2 Bahan Pemeriksaan

Bahan yang diperiksa adalah potongan jaringan periodontal, diambil pada regio gigi molar pertama atau kedua dari mandibula tikus (Fukui et al, 2002) yang dikorbankan setelah sebelumnya dilakukan pembiusan dengan menggunakan anestetikum ether.

4.6 Instrumen Penelitian

4.6.1 Alat Untuk Membuat Sediaan Histologis

- Botol-botol kecil bertutup untuk fiksasi dan dekalsifikasi
- Auto technicom untuk dehidrasi, clearing dan infiltrasi
- Logam berbentuk L untuk mencetak lilin embedding
- Mikrotom untuk pemotongan
- Water bath
- Gelas obyek dan gelas penutup
- Botol dan rak untuk pengecatan.

4.6.2 Alat untuk Pemeriksaan Sediaan

- Mikroskop cahaya
- Occular grid
- Kamera mikroskop.

4.7 Bahan-bahan Yang Digunakan

4.7.1 Bahan untuk Membuat Preparat Histologis

- Larutan buffer formalin 10 % untuk fiksasi
- Larutan HNO₃ 10 % untuk dekalsifikasi

- Alkohol 80 %, 95 % dan 100 % untuk dehidrasi
- Parafin merk Histosec dari Merck
- Larutan Xylene untuk clearing.

4.7.2 Bahan untuk Pengecatan Preparat Histologis

- Larutan Xylene
- Larutan Haematoxylin
- Alkohol asam 0,5 %
- Lithium carbonat
- Larutan eosin
- Alkohol 95 % dan alkohol absolut
- Air.

4.8 Pembuatan Sediaan Histologis

4.8.1 Pengambilan Material

Untuk mengorbankan hewan coba terlebih dahulu dianestesi, dengan cara memasukkan hewan coba dalam toples kaca yang didalamnya telah ada kapas yang dibasahi ether kemudian ditutup rapat untuk beberapa saat sampai hewan coba tertidur. Kemudian hewan coba dikorbankan dengan mengambil jantungnya.

Untuk memotong mandibula sebelumnya diinsisi mulai dari sudut mulut ke arah belakang sehingga mulut terbuka lebar, kemudian diinsisi mulai dasar vestibulum melingkari bagian bawah mandibula ke arah lingual untuk menyisahkan dari kulit pipi dan lidah, selanjutnya mandibula dipotong dengan forcep pada regio gigi molar pertama dan kedua kemudian dimasukkan kedalam larutan fiksasi.

4.8.2 Fiksasi Jaringan

Fiksasi dengan menggunakan larutan buffer formalin 10 %. Tujuan fiksasi ini adalah untuk :

- Mencegah perubahan jaringan *post mortem* agar tidak membusuk.
- Mengeraskan jaringan.
- Meningkatkan indeks bias dari berbagai komponen jaringan.
- Meningkatkan afinitas jaringan terhadap bahan cat.

Volume larutan fiksasi paling sedikit 10 kali dari volume jaringan yang difiksasi. Fiksasi dilakukan 2 tahap, setelah 48 jam pertama larutan fiksasi diganti yang baru dan jaringan dipotong lebih kecil $\pm 1 \text{ cm}^3$ dengan tujuan agar fiksatif bisa penetrasi merata kedalam jaringan. Pada tahap kedua ini dibiarkan dalam larutan selama 48 jam (Suntoro, 1983).

4.8.3 Pengolahan Jaringan

Setelah dilakukan difiksasi jaringan dibilas dengan air mengalir selama 6 – 9 jam, kemudian pengolahan berikutnya dengan menggunakan alat autotechnicom selama 24 jam. Proses tersebut berlangsung dengan urutan sebagai berikut (Jularso, 1985).

1. Dehidrasi

Dehidrasi adalah merupakan proses untuk mengeluarkan air dari dalam jaringan sehingga parafin dapat masuk kedalam jaringan. Dehidrasi ini dilakukan dengan cara memasukkan jaringan kedalam alkohol secara berurutan mulai dari konsentrasi 80 % selama 1 jam, alkohol 95 % selama 1 jam sebanyak 2 kali, kemudian alkohol 100 % (absolut) selama 1 jam sebanyak 3 kali.

2. Clearing

Bertujuan untuk menjernihkan jaringan, dilakukan dengan cara memasukkan kedalam larutan Xylene selama 0,5 – 1 jam sebanyak 2 kali. Pada 10 menit terakhir suhu proses clearing ini dinaikkan sampai 62° dengan cara memasukkan kedalam inkubator.

3. Infiltrasi I

Masih tetap didalam inkubator bagian lunak dari jaringan dilakukan infiltrasi. Diusahakan agar parafin jangan sampai mengenai jaringan keras. Hal ini dapat dilakukan dengan meletakkan potongan jaringan sedemikian rupa pada penyangga dari kawat sehingga jaringan lunaknya saja yang tercelup dalam cairan parafin. Infiltrasi pertama ini dilakukan tidak lebih dari 5 menit, bahkan pada jaringan lunak yang tipis seperti membran periodontal cukup diolesi dengan cairan parafin. Kemudian setelah selesai infiltrasi I ini, jaringan dicelupkan kedalam xylene selama 2-3 menit untuk menghilangkan parafin yang ikut masuk kedalam jaringan keras. Kemudian dimasukkan kedalam alkohol 95 % selama 0,5 jam. Selanjutnya dicuci dengan air mengalir selama 1 – 2 jam.

4. Dekalsifikasi

Jaringan terlebih dahulu dibilas dengan aquadest dan selanjutnya dimasukkan dalam larutan asam format 10 % selama 24 jam (Lab. Anatomi-Histologi FK Unair) sehingga garam-garam kalsium dalam jaringan keras akan larut. Tujuan dari dekalsifikasi ini adalah membuat jaringan keras menjadi lunak sehingga mudah untuk dipotong (Luna cit Jularso, 1985).

Pada saat proses dekalsifikasi berlangsung larutan yang digunakan diganti setiap hari (Suntoro, 1983). Setelah selesai dekalsifikasi dicuci dalam air mengalir selama 6 jam.

5. Dehidrasi II

Dilakukan dehidrasi kembali (sama seperti butir 1).

6. Clearing II

Dilakukan clearing kembali (sama seperti butir 2).

7. Infiltrasi II

Tujuan tahap ini adalah memasukkan parafin ke dalam jaringan, caranya dengan mencelupkan jaringan ke dalam parafin yang telah dicairkan pada suhu $\pm 62^{\circ}\text{C}$ selama 1,5 jam, dilakukan 2 kali.

8. Embedding

Disini jaringan ditanam ke dalam balok parafin, caranya parafin cair dituang ke cetakan yang dibentuk dari 2 logam L yang disusun membentuk kotak yang diberi alas lembaran logam. Segera setelah parafin cair dituang ke cetakan, potongan jaringan dimasukkan memakai alat pinset dengan arah permukaan jaringan yang akan dipotong menghadap ke bawah/dasar kemudian dibagian atas diberi label tanda. Setelah parafin mengeras selanjutnya logam cetakan dilepas (Suntoro, 1985).

4.8.4 Pemotongan

Pemotongan dilakukan dengan menggunakan rotary microtome secara serial dengan ketebalan $6\ \mu$ (Gridley, 1960). Selama waktu pemotongan suhu blok diusahakan rendah yaitu sekitar $5 - 10^{\circ}\text{C}$, hal ini diusahakan dengan mendinginkan blok dan pisau pemotong dengan air es. Gunanya supaya sediaan basah yang tertanam dalam blok dapat terpotong dengan baik (Jularso, 1985). Dari potongan-potongan ini dipilih yang bagus kemudian dimasukkan ke dalam water bath.

4.8.5 Pengecatan Jaringan

Setelah dipilih potongan yang baik diletakkan diatas gelas obyek kemudian dilakukan pengecatan dengan cara sebagai berikut (Gridley, 1960).

1. Deparafinisasi

Tujuan tahap ini adalah untuk menghilangkan parafin yang menempel pada irisan jaringan sehingga bahan cat dapat melekat. Dilakukan dengan mencelupkan kedalam larutan xylene selama 2 menit. Kemudian masukkan kedalam alkohol absolut selama 3 menit, alkohol 95 % selama 3 menit, cuci dengan air.

2. Pengecatan dengan Larutan Haematoksilin

Dimasukkan kedalam larutan haematoksilin selama 5 menit. Haematoksilin ini digunakan untuk mewarnai inti sel. Kemudian dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kelebihan cat.

3. Dekolorisasi

Tahap ini bertujuan untuk menghilangkan kelebihan haematoksilin didalam jaringan. Dilakukan dengan cara mencelupkan kedalam asam alkohol 0,5 %, sebanyak 3 kali celupan. Kemudian dicuci dalam air selama 1 menit.

4. Pengecatan dengan Lithium Karbonat

Dimasukkan kedalam Lithium karbonat selama 1-2 menit agar didapatkan inti membiru. Kemudian dicuci dalam air mengalir selama 5-10 menit agar sisa-sisa basa tersebut hilang.

5. Pengecatan dengan Eosin

Dimasukkan kedalam cairan eosin selama 0,5 - 1 menit. Tujuan dari tahap ini adalah untuk memberi pewarnaan pada sitoplasmanya. Kemudian dicuci dengan air.

6. Dehidrasi

Dilakukan dengan memasukkan kedalam alkohol 95 % selama 1 menit dan kemudian dalam alkohol absolut 2 kali.

7. Clearing

Bertujuan untuk menghilangkan sisa-sisa alkohol caranya dengan memasukkan dalam xilene selama beberapa menit sebanyak 3 kali.

8. Mounting

Untuk mounting di Laboratorium Anatomi-Histologi FK Unair sediaan ditetesi Entellan kemudian ditutup dengan gelas penutup . Kemudian sediaan siap untuk dilakukan pengamatan dibawah mikroskop.

4.9 Cara Pengukuran Variabel Tergantung

Pada potongan seri sediaan tiap tikus, dihitung jumlah sel radang pada lapangan pandang di daerah tertentu yaitu pada marginal gingiva.

Penghitungan sel-sel PMN-neutrofil, limfosit, plasmosit dan fibroblast dengan menggunakan mikroskop cahaya pada pembesaran 400 kali (Appelgren,1979) dan 1000 kali untuk identifikasi sel. Pada lensa okuler dipasang graticulae dengan luas setiap lapang pandang 5 x 5 kotak sebagai pedoman area yang dihitung, kemudian ditabulasi

4.10 Prosedur Penelitian

4.10.1 Aklimatisasi

Pada awal penelitian seluruh tikus yang berumur kurang lebih 6 minggu dipelihara selama 2 minggu dan diberi pakan standar dan minum air PDAM yang diberi secara ad libitum.

4.10.1 Pembagian Kelompok

Tikus dibagi menjadi 9 kelompok dengan cara mengambil secara acak :

- Kelompok K.0 (kontrol pretest) tikus tidak diberi apa-apa.tetapi langsung dibunuh pada hari pertama penelitian.
- Kelompok K.1 (kontrol posttest) tikus diberi 1ml larutan karboksil metil selulosa 1 % selama 1 minggu
- Kelompok K.2 (kontrol posttest) tikus diberi 1ml larutan karboksil metil selulosa 1 % selama 2 minggu
- Kelompok K.3 (kontrol posttest) tikus diberi 1ml larutan karboksil metil selulosa 1 % selama 4 minggu
- Kelompok K.4 (kontrol posttest) tikus diberi 1ml larutan karboksil metil selulosa 1 % selama 8 minggu
- Kelompok perlakuan P.1 tikus diberi etinilestradiol 0.75 μ g dan levonorgestrel 0,00375 mg dalam 1 ml larutan karboksil metil selulosa 1 % selama 1 minggu.
- Kelompok perlakuan P.2 tikus diberi etinilestradiol 0,75 μ g dan levonorgestrel 0,00375 mg dalam 1ml larutan karboksil metil selulosa 1 % selama 2 minggu.
- Kelompok perlakuan P.3 tikus diberi etinilestradiol 0,75 μ g dan levonorgestrel 0,00375 mg dalam 1 ml larutan karboksil metil selulosa 1 % selama 4 minggu.
- Kelompok perlakuan P.4 tikus diberi etinilestradiol 0,75 μ g dan levonorgestrel 0,00375 mg dalam 1ml larutan karboksil metil selulosa 1 % selama 8 minggu.

4.10.2 Pemberian Perlakuan

Pemberian kontrasepsi oral kombinasi dilakukan dengan lama yang berbeda-beda pada masing-masing kelompok yaitu 1, 2, 4, 8 minggu dengan cara disondekan

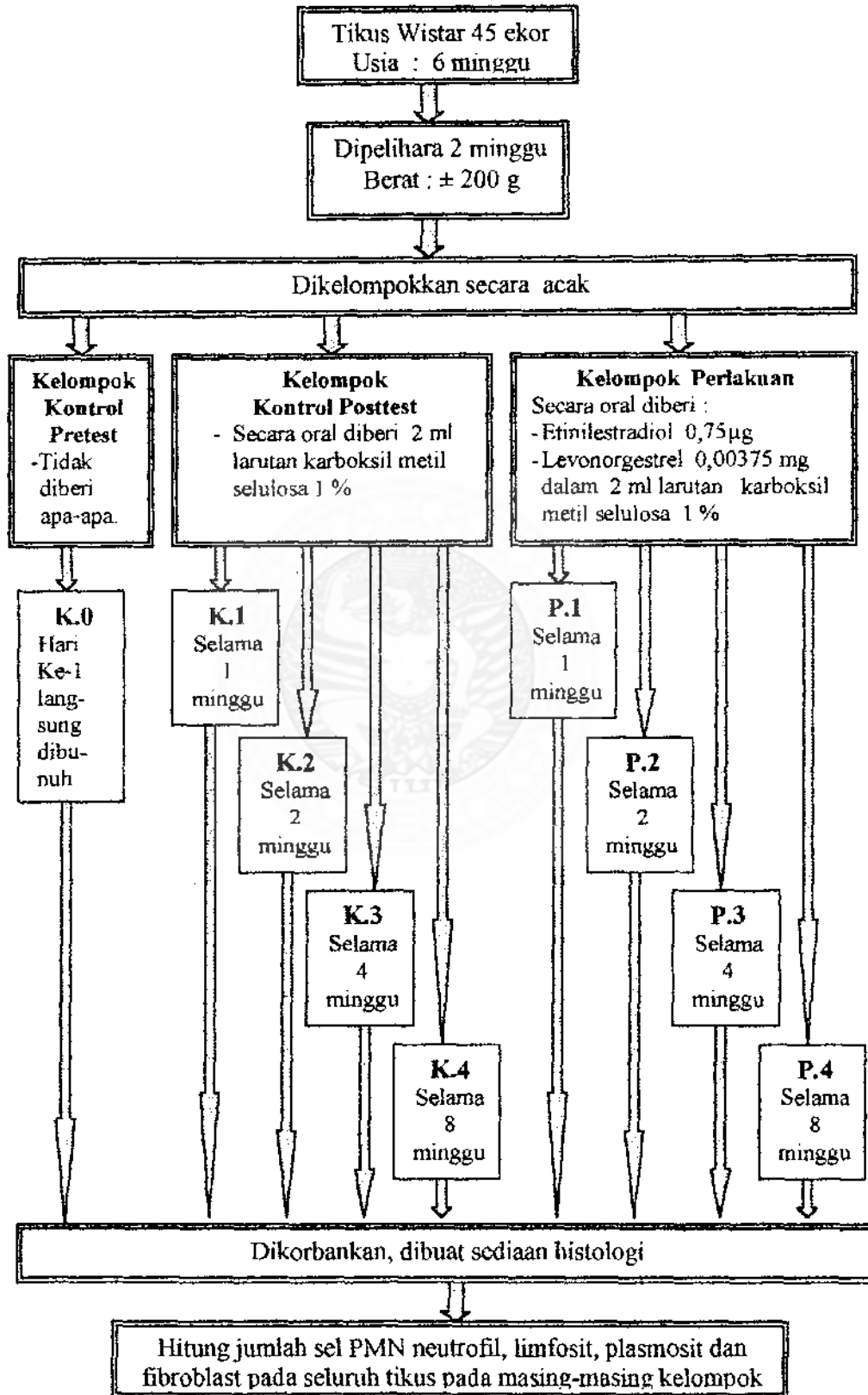
langsung kelambung dengan menggunakan NGT no. 8 yang dilakukan setiap hari pada jam yang sama. Selama perlakuan tikus diberi pakan standar jenis Hi-Pro-Vite 511 dari Charoen Pokphand dan minum air PDAM ad libitum.

4.11 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 10 minggu dikandang eksperimental Laboratorium Biokimia, kemudian dilanjutkan dengan pembuatan sediaan histologi di Laboratorium Anatomi-Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

4.12 Cara Analisis Data

Data hasil penelitian ditabulasi dan dianalisis melalui beberapa tahap uji dengan program SPSS versi 10.0. untuk mengetahui ada/tidak perbedaan dari faktor komponen variabel digunakan analisis statistik *Multivariate Analytic of Varian* (Manova), *Analytic of Varian* (Anova) dan dilanjutkan dengan *Multiple Comparasion test* yaitu test *Least Signnificant Difference* (LSD) pada taraf kepercayaan 95 % ($\alpha = 5$ %). Disamping itu juga dilakukan uji normalitas *One-sample Kolmogorov Test* dan dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis Test* untuk mengetahui perbedaan masing-masing jumlah sel antar minggu pada masing-masing kelompok dan *U-Mann Whitney Test* untuk menguji perbedaan masing-masing jumlah sel antar kelompok pada masing-masing minggu.



Gambar 4.2 Skema Alur Penelitian

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL



TESIS

BAB 5**HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL****5.1 Data Hasil Uji Pengaruh Kontrasepsi Oral**

Pengukuran pengaruh kontrasepsi oral kombinasi terhadap jaringan gingiva berdasarkan penghitungan jumlah sel-sel radang PMN-neutrofil, limfosit, sel plasma dan fibroblas didapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 5.1. Data rerata jumlah dan simpangan baku (SD) sel netrofil, limfosit, sel plasma dan fibroblas menurut kelompok (kontrol & perlakuan kontrasepsi) dan durasi waktu (minggu).

		KELOMPOK			
		KONTROL		KONTRASEPSI	
		RERATA	SIM. BAKU	RERATA	SIM. BAKU
MINGGU 0	NETROFIL	,60	,55	,60	,55
	LIMFOSIT	2,60	,89	2,60	,89
	PLASMA	,40	,55	,40	,55
	FIBROBLAS	4,20	1,30	4,20	1,30
MINGGU 1	NETROFIL	,60	,55	,80	,45
	LIMFOSIT	2,80	1,30	3,00	,71
	PLASMA	,20	,45	,40	,55
	FIBROBLAS	4,80	,84	4,80	,84
MINGGU 2	NETROFIL	,60	,55	,80	,45
	LIMFOSIT	2,80	,84	3,00	,71
	PLASMA	,40	,55	,20	,45
	FIBROBLAS	4,40	1,14	4,60	1,14
MINGGU 4	NETROFIL	,80	,45	,60	,55
	LIMFOSIT	2,80	1,10	2,60	,89
	PLASMA	,20	,45	,40	,55
	FIBROBLAS	4,20	1,30	4,40	,89
MINGGU 8	NETROFIL	,80	,84	,80	,45
	LIMFOSIT	3,00	,71	3,00	,71
	PLASMA	,20	,45	,40	,55
	FIBROBLAS	4,20	1,10	4,00	1,00

Berdasarkan tabel 5.1 diatas dapat digambarkan bahwa minggu ke-0 ini merupakan kelompok kontrol pretest. Minggu ke-1 antara kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok perlakuan pemberian kontrasepsi oral jumlah sel netrofil, limfosit dan plasma mengalami perubahan peningkatan tetapi jumlah sel

fibroblas tidak mengalami perubahan. Pada minggu ke-2 jumlah sel netrofil, limfosit dan fibroblas meningkat jumlahnya, sedangkan sel plasma justru menurun. Minggu ke-3 jumlah sel netrofil dan limfosit jumlahnya menurun tetapi sel plasma dan fibroblas meningkat. Pada minggu-8 jumlah sel netrofil dan limfosit tetap tidak berbeda antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan kontrasepsi, tetapi sel plasma meningkat sedangkan fibroblas menurun jumlahnya.

Perubahan-perubahan jumlah sel tersebut bila dilihat dari angkanya nampak terjadi perubahan yang cukup kecil karena secara kuantitatif perubahannya kurang dari satu sel dan ternyata setelah dilakukan uji statistik Analisis Varian Multivariat (Manova) didapatkan hasil angka signifikansi $p (0,988) > 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pemberian kontrasepsi oral kombinasi terhadap jumlah sel radang jaringan gingiva (tersaji pada lampiran 6).

5.2 Data Hasil Uji Pengaruh Durasi Waktu Perlakuan

Pengaruh durasi lama waktu pemberian perlakuan terhadap jaringan gingiva berdasarkan hasil penghitungan jumlah sel radang netrofil, limfosit, sel plasma dan fibroblas disajikan berikut ini.

Tabel 5.2 dibawah ini menggambarkan keadaan perubahan masing-masing jumlah sel radang. Netrofil pada kelompok kontrol jumlahnya dari minggu ke-0 sampai minggu ke-2 tetap tidak berubah kemudian meningkat pada minggu ke-4 dan bertahan sampai minggu ke-8. Sedangkan pada kelompok perlakuan kontrasepsi saat minggu ke-1 meningkat dan tetap bertahan sampai minggu ke-2 kemudian turun pada minggu ke-4 dan kembali meningkat pada minggu ke-8.

Sel limfosit dikelompok kontrol saat minggu ke-1 jumlahnya meningkat dan tetap tidak berubah sampai dengan minggu ke-4, kemudian pada minggu ke-8

jumlahnya semakin meningkat, sedangkan pada kelompok perlakuan saat minggu ke-1 dan ke-2 jumlahnya meningkat kemudian minggu ke-4 justru menurun dan kembali meningkat pada minggu ke-8.

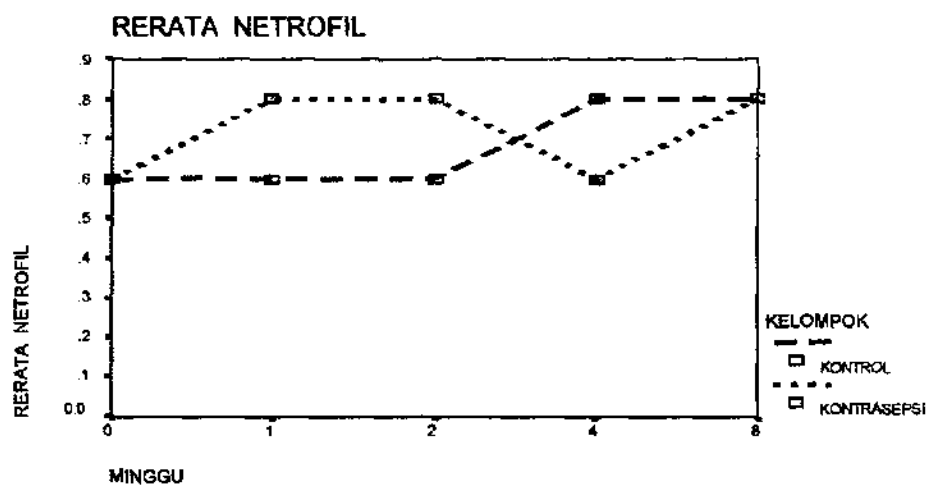
Sel plasma dikelompok kontrol saat memasuki minggu ke-1 jumlahnya menurun kemudian minggu ke-2 naik dan pada minggu ke-4 dan 8 kembali turun, sedangkan pada kelompok perlakuan minggu ke-0 dan ke-1 jumlahnya tetap kemudian memasuki minggu ke-2 menurun dan saat minggu ke-4 & 8 kembali meningkat seperti semula.

Sel Fibroblas dikelompok kontrol pada minggu ke-1 naik jumlahnya dan berangsur turun saat minggu ke-2 dan terus menurun pada minggu ke-4 dan bertahan sampai pada minggu ke-8, sedangkan pada kelompok perlakuan pada minggu ke-1 meningkat tajam tetapi berlanjut menurun terus mulai minggu ke-2 sampai ke-8.

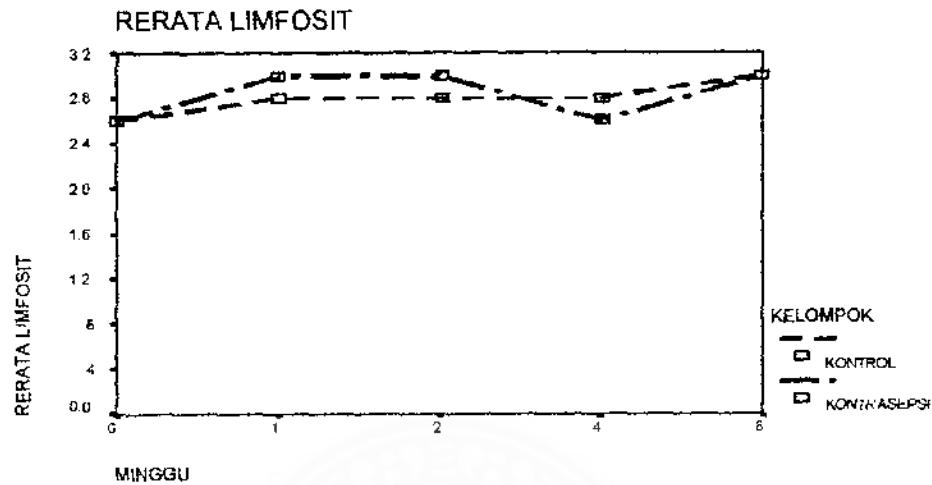
Tabel 5.2 Data rerata jumlah dan simpangan baku (SD) sel netrofil, limfosit, sel plasma dan fibroblas menurut durasi waktu (minggu) pada kelompok kontrol & perlakuan kontrasepsi

			DURASI WAKTU				
			Minggu 0	Minggu 1	Minggu 2	Minggu 4	Minggu 8
NETROFIL	Kontrol	Rerata	,60	,60	,60	,80	,80
		S.D	,55	,55	,55	,45	,84
	Kontrasepsi	Rerata	,60	,80	,80	,60	,80
		S.D	,55	,45	,45	,55	,45
LIMFOSIT	Kontrol	Rerata	2,60	2,80	2,80	2,80	3,00
		S.D	,89	1,30	,84	1,10	,71
	Kontrasepsi	Rerata	2,60	3,00	3,00	2,60	3,00
		S.D	,89	,71	,71	,89	,71
PLASMA	Kontrol	Rerata	,40	,20	,40	,20	,20
		S.D	,55	,45	,55	,45	,45
	Kontrasepsi	Rerata	,40	,40	,20	,40	,40
		S.D	,55	,55	,45	,55	,55
FIBROBLAS	Kontrol	Rerata	4,20	4,80	4,40	4,20	4,20
		S.D	1,30	,84	1,14	1,30	1,10
	Kontrasepsi	Rerata	4,20	4,80	4,60	4,40	4,00
		S.D	1,30	,84	1,14	,89	1,00

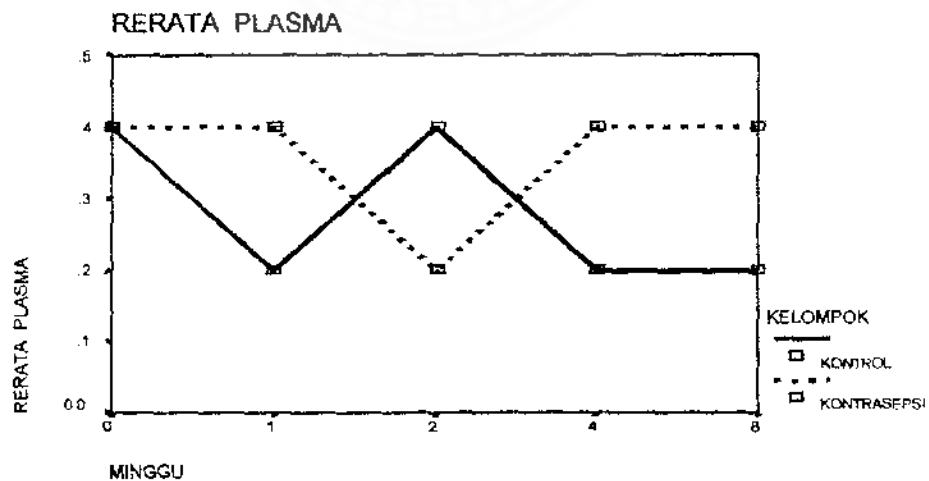
Perubahan-perubahan jumlah sel tersebut berdasarkan durasi lama waktunya antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang diberi kontrasepsi oral ternyata tidak menunjukkan pola yang tetap yaitu selalu naik atau sebaliknya menurun dari minggu ke-1 sampai dengan minggu ke-8. Pada sel netrofil jumlah reratanya digrafik nampak ada perbedaan yang mencolok di minggu ke-1 dan 2 tetapi sebenarnya jumlahnya hanya berubah sedikit dari 0,6 menjadi 0,8 dan pada minggu ke-4 terjadi sebaliknya, berdasar analisis statistik tidak bermakna perubahan tersebut ($p > 0,05$). Demikian juga sel plasma digrafik nampak berbeda mencolok pada minggu ke-1, 4 dan 8 tetapi perubahan kenaikan rerata jumlah sel tersebut hanya sedikit sekali yaitu dari 0,2 ke 0,4, perubahan sebaliknya terjadi pada minggu ke-2. Berdasar analisis statistik perubahan tersebut juga tidak bermakna ($p > 0,05$, tersaji pada lampiran 6). Secara keseluruhan gambaran hasil penelitian ini tersaji pada gambar 5.1, 5.2, 5.3 dan 5.4 dibawah ini.



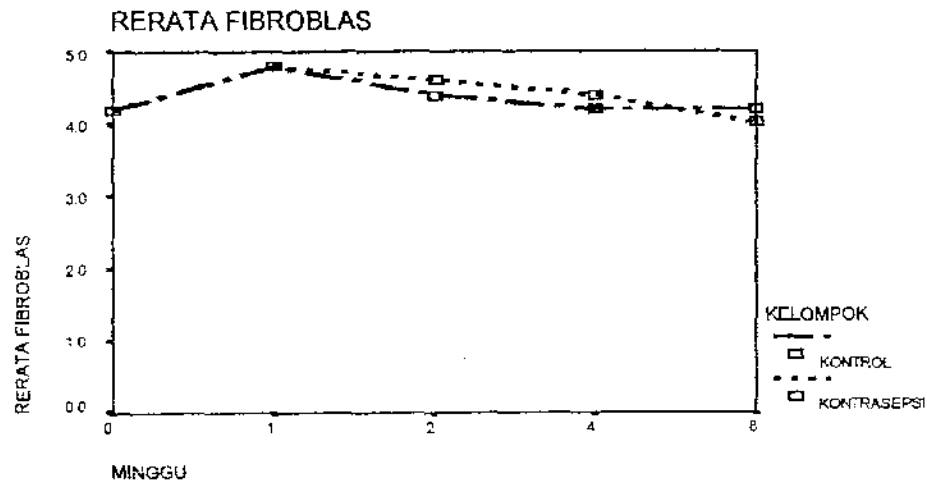
Gambar 5.1 Grafik perbandingan jumlah rerata sel netrofil antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan pemberian kontrasepsi oral (P) berdasarkan durasi lama waktu (minggu).



Gambar 5.2 Grafik perbandingan jumlah rerata sel limfosit antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan pemberian kontrasepsi oral (P) berdasarkan durasi lama waktu (minggu).



Gambar 5.3 Grafik perbandingan jumlah rerata sel plasma antara Kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan pemberian kontrasepsi oral (P) berdasarkan durasi lama waktu (minggu).



Gambar 5.4 Grafik perbandingan jumlah rerata sel fibroblas antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan pemberian kontrasepsi oral (P) berdasarkan durasi lama waktu (minggu).

Berdasarkan data setelah dilakukan uji statistik Analisis Varian Multivariate (Manova) didapatkan hasil angka signifikansi $p (0,993) > 0,05$, artinya tidak ada perbedaan yang bermakna dari pengaruh durasi lama waktu terhadap jumlah sel radang jaringan gingiva (tersaji pada lampiran 6).

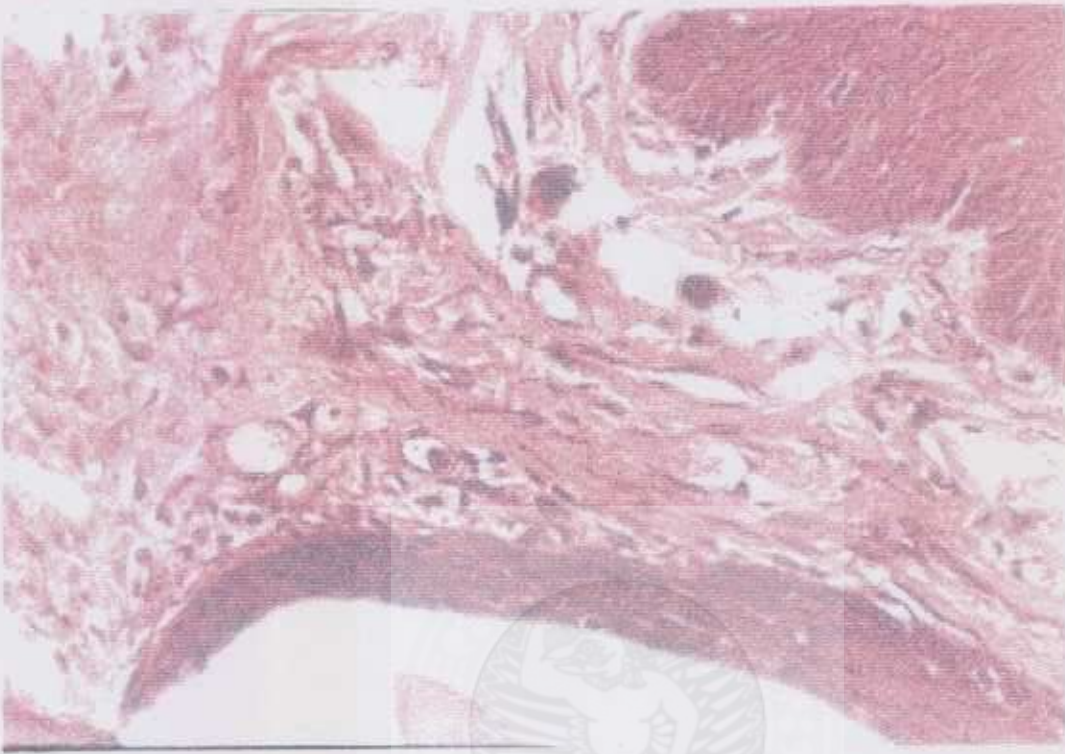
Hasil uji statistik *multiple comparasion test Least Significant Difference* (LSD) menyatakan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan (tersaji pada lampiran 6).

Uji lebih lanjut *Manova Factorial Design* guna mengetahui interaksi efek antar variabel didapatkan hasil bahwa antara variabel kelompok perlakuan/kontrol dengan variabel durasi lama waktu menunjukkan tidak ada interaksi ($p : 1,000 > 0,05$) yang mempengaruhi terhadap jumlah sel radang jaringan gingiva (tersaji pada lampiran 6).

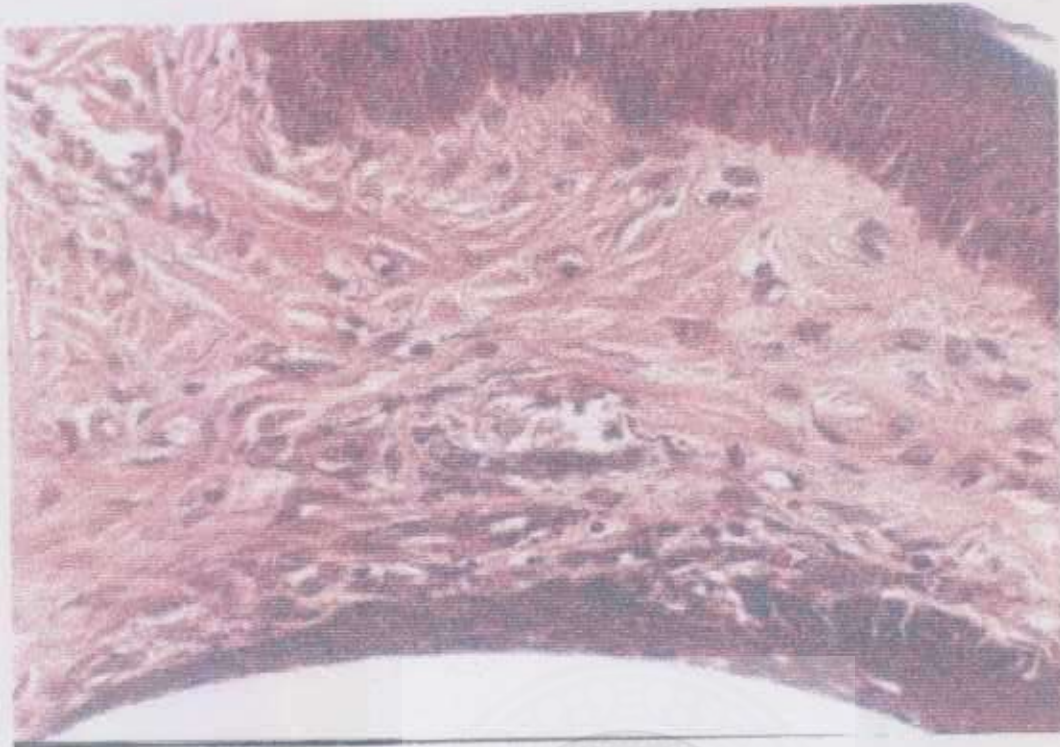
Pada uji normalitas *One-sample Kolmogorov test* dihasilkan bahwa data jumlah sel neutrofil dan sel plasma pada kelompok kontrol maupun pada kelompok perlakuan kontrasepsi ternyata tidak terdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji

Kruskal-Wallis test yang menunjukkan hasil tidak ada perbedaan yang nyata antara masing-masing jumlah sel neutrofil, limfosit, sel plasma dan fibroblast pada ke 5 minggu (minggu ke-0, 1, 2, 4, 8) pada kelompok kontrol maupun pada kelompok perlakuan kontrasepsi. Pada uji *U-Mann Whitney test* hasilnya menunjukkan bahwa masing-masing jumlah sel neutrofil, limfosit, sel plasma dan fibroblast pada kelompok kontrol tidak ada perbedaan yang nyata dengan kelompok perlakuan kontrasepsi pada minggu ke-0, minggu ke-1, minggu ke-2, minggu ke-4 dan pada minggu ke-8 (tersaji pada lampiran 6).

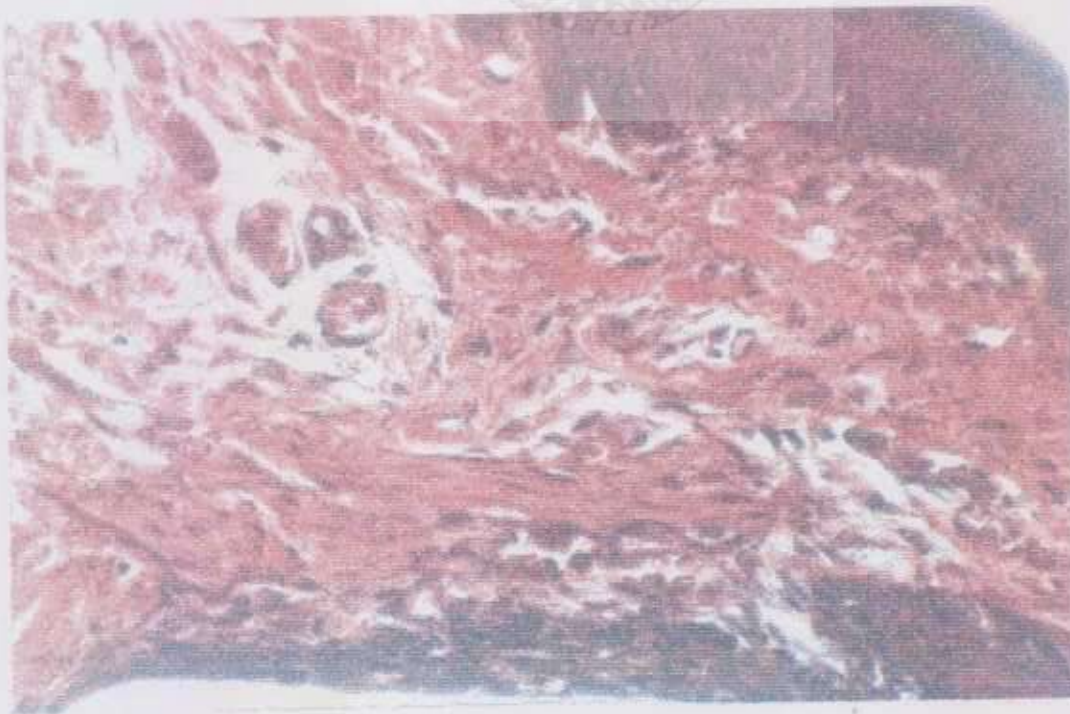




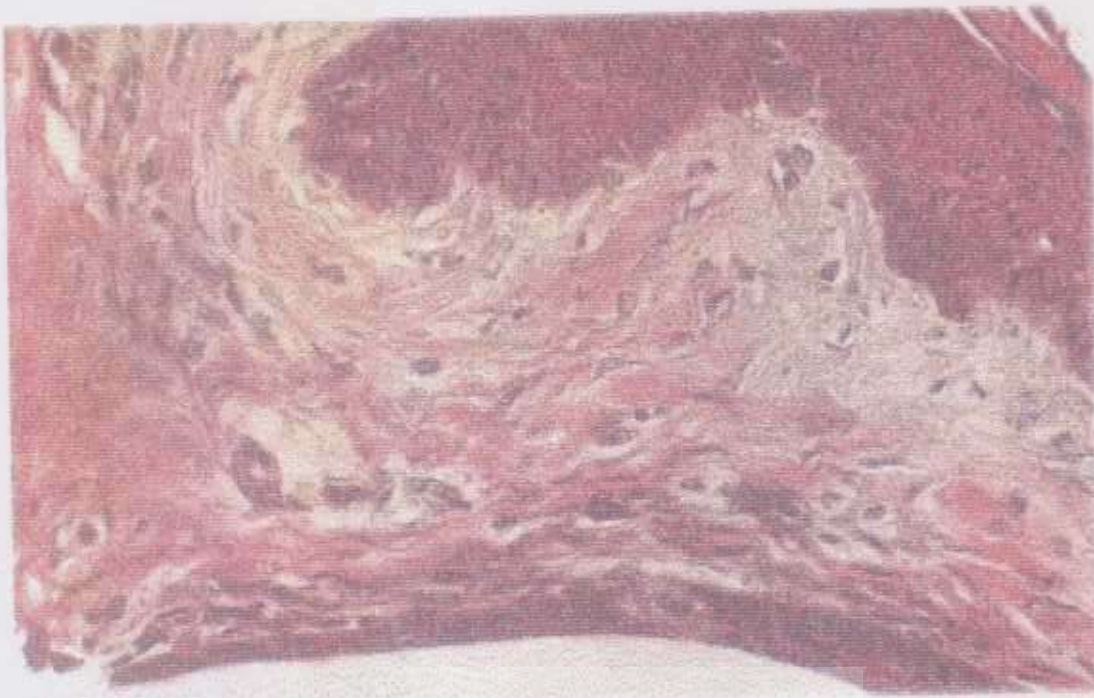
Gambar 5.5 Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok kontrol hari ke-1 (minggu 0). Pengecatan HE, Pembesaran 400x. N : Netrofil, L : Limfosit, P : Sel plasma, F : Fibroblast



Gambar 5.6 Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok kontrol minggu ke-1 . Pengecatan HE, Pembesaran 400x. N : Netrofil, L : Limfosit, P : Sel plasma, F : Fibroblast



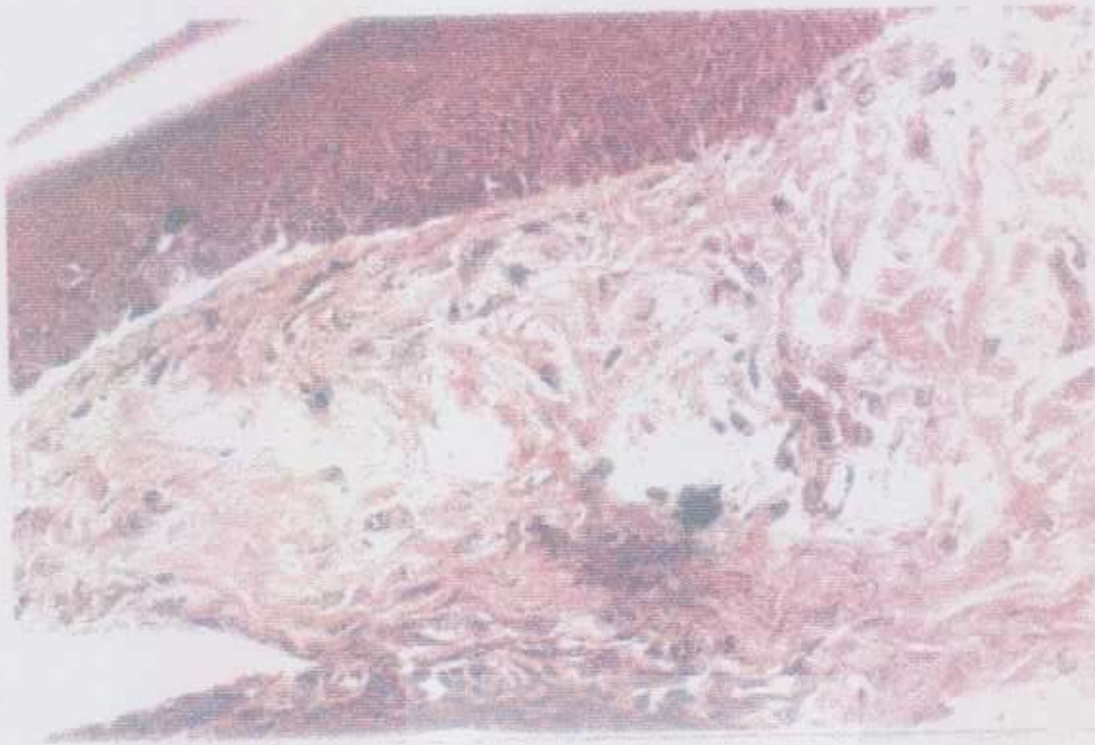
Gambar 5.7 Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok kontrol minggu ke-2. Pengecatan HE, Pembesaran 400x, N : Netrofil, L : Limfosit, P : Sel plasma, F : Fibroblast



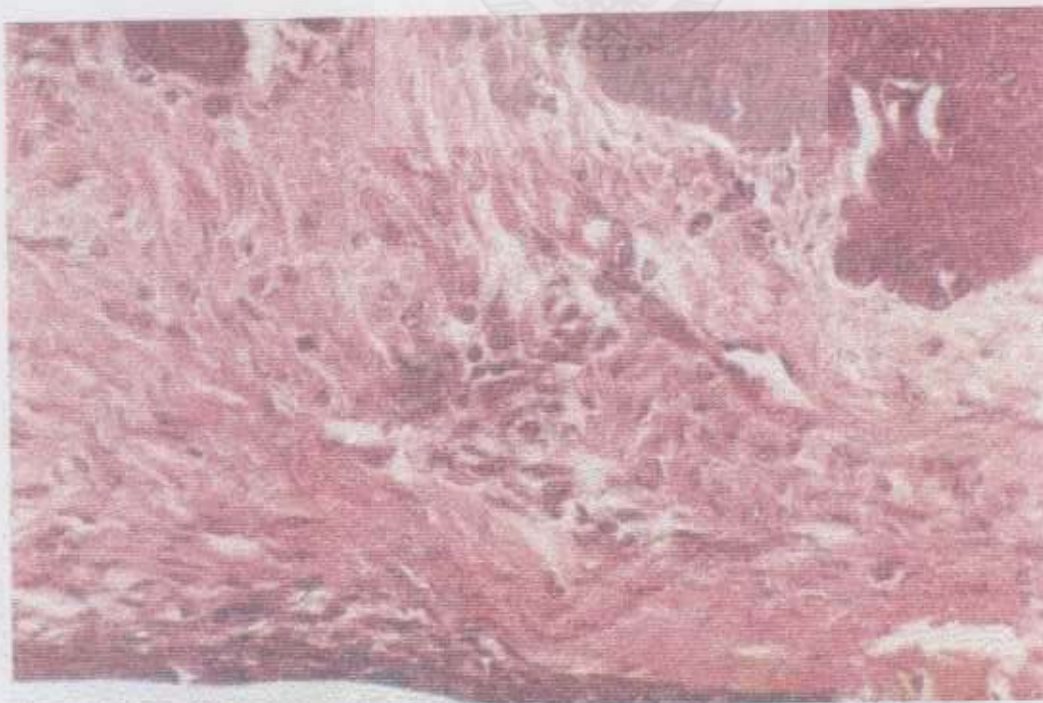
Gambar 5.8 Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok kontrol minggu ke-4. Pengecatan HE, Pembesaran 400x, N : Netrofil, L : Limfosit, P : Sel plasma, F : Fibroblast



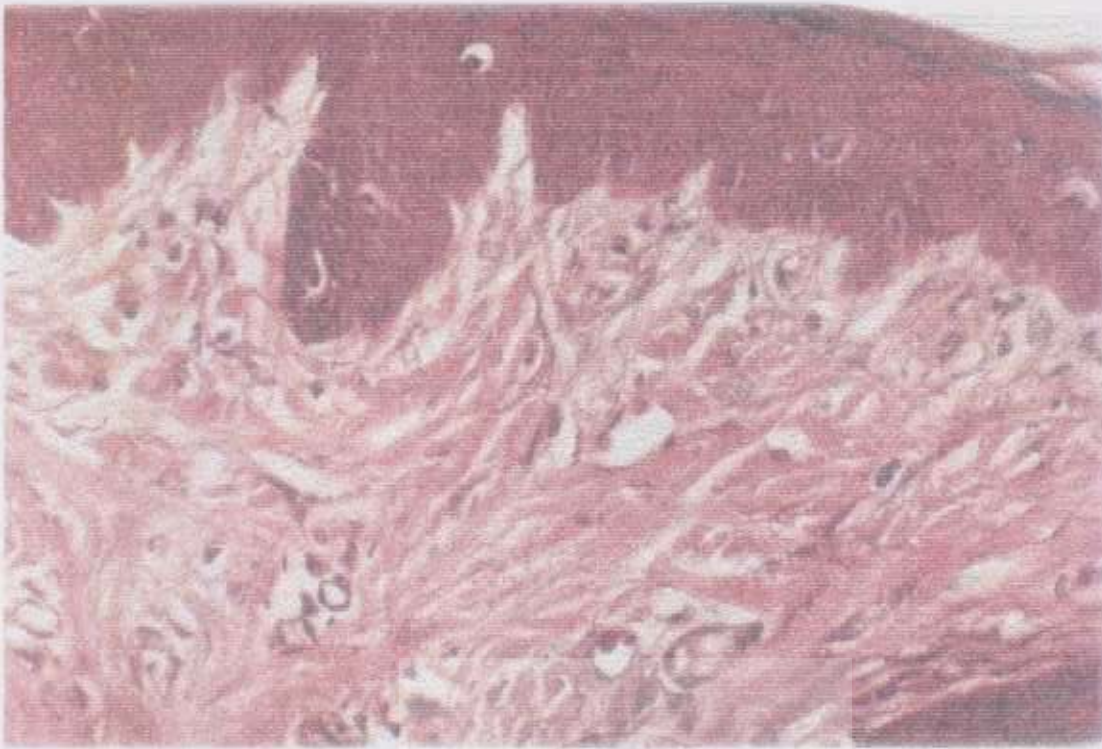
Gambar 5.9 Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok kontrol minggu ke-8. Pengecatan HE, Pembesaran 400x, N : Netrofil, L : Limfosit, P : Sel plasma, F : Fibroblast



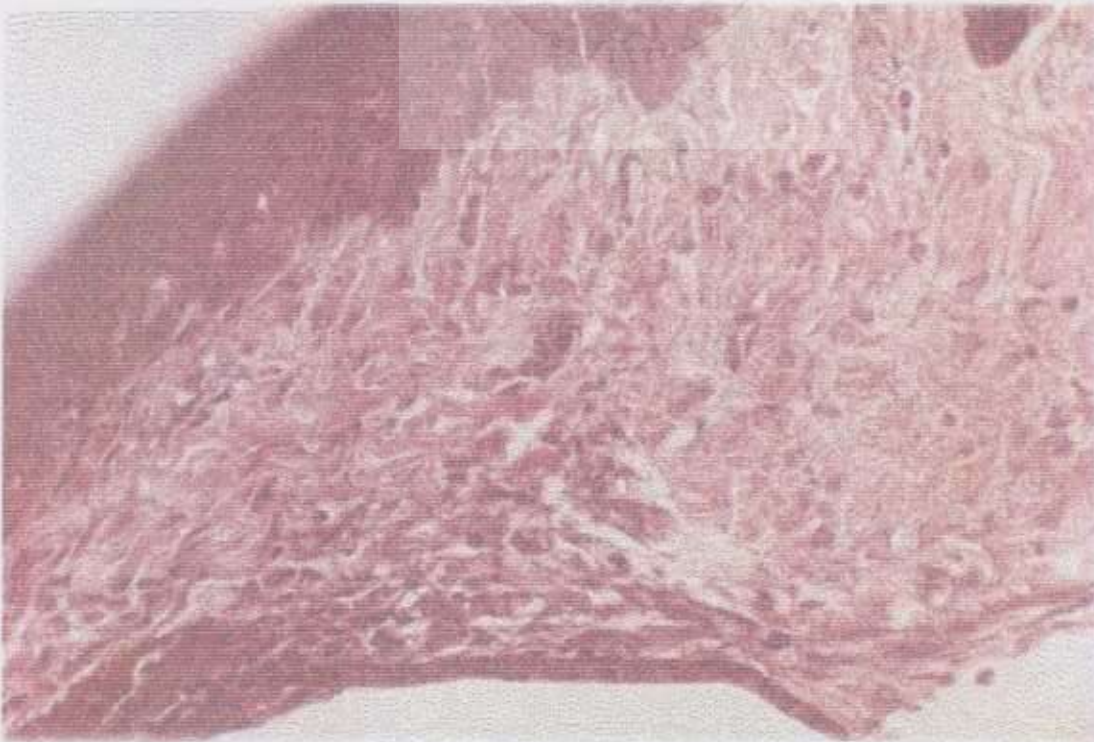
Gambar 5.10 Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok perlakuan kontrasepsi minggu ke-1. Pengecatan HE, Pembesaran 400x, N : Netrofil, L : Limfosit, P : Sel plasma, F : Fibroblast



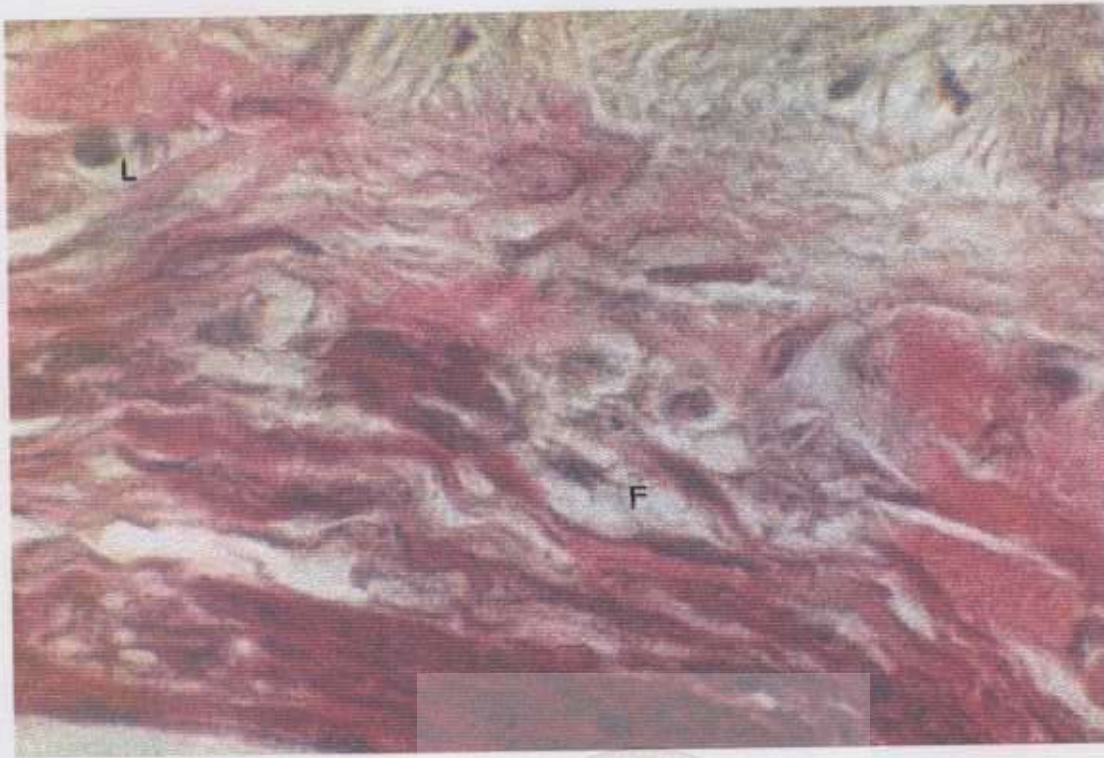
Gambar 5.11 Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok perlakuan kontrasepsi minggu ke-2. Pengecatan HE, Pembesaran 400x, N : Netrofil, L : Limfosit, P : Sel plasma, F : Fibroblast



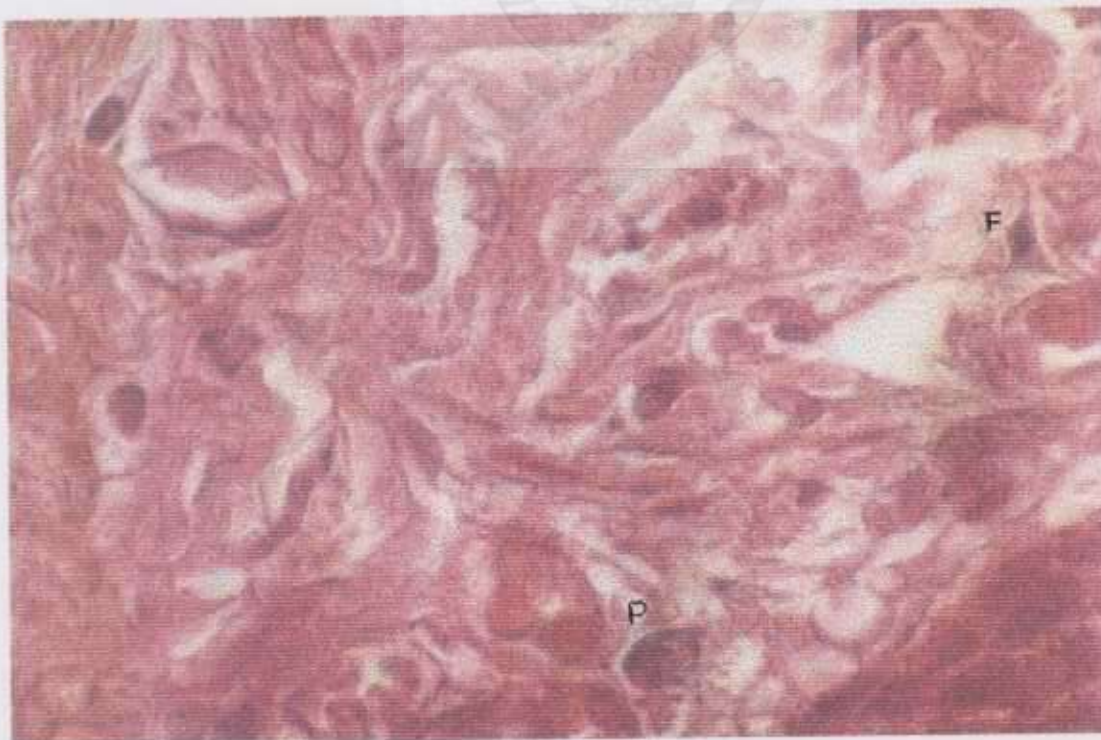
Gambar 5.12 Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok perlakuan kontrasepsi minggu ke-4,. Pengecatan HE, Pembesaran 400x, N : Netrofil, L : Limfosit, P : Sel plasma, F : Fibroblast



Gambar 5.13 Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok perlakuan kontrasepsi minggu ke-8. Pengecatan HE, Pembesaran 400x, N : Netrofil, L : Limfosit, P : Sel plasma, F : Fibroblast.



Gambar 5.14 Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok kontrol Pengecatan HE, Pembesaran 1000x (menunjukkan sebagian dari gambar 5.8), L : Limfosit, F : Fibroblast



Gambar 5.15 Gambaran histologis margin gingiva pada kelompok perlakuan kontrasepsi, Pengecatan HE, Pembesaran 1000x , P : Sel plasma, F : Fibroblast.

BAB 6

PEMBAHASAN



TESIS

BAB 6

PEMBAHASAN

Pengaruh kontrasepsi oral kombinasi *etinilestradiol-levonorgestrel* terhadap jaringan gingiva diukur dengan mengamati perubahan-perubahan jumlah sel radang dalam jaringan gingiva dengan membandingkannya terhadap kontrol yang hanya diberi larutan CMC, serta dengan mengukur perubahan-perubahan jumlah sel radang pada durasi waktu tertentu yaitu hari ke-1 (minggu 0), minggu ke-1, 2, 4 dan 8.

Hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa tidak ada pengaruh pada pemberian kontrasepsi oral kombinasi *etinilestradiol-levonorgestrel* terhadap gambaran histologis gingiva tikus betina jenis Wistar.

Berdasarkan beberapa teori yang telah banyak dikemukakan sebelumnya, pemakaian kontrasepsi oral dapat menimbulkan bermacam-macam efek samping dan khususnya bisa menyebabkan gingivitis atau periodontitis.

Peristiwa peradangan ini terjadi dikatakan bilamana pemakaian hormon progesteron tersebut sifatnya berlebihan sehingga akan menyebabkan aksi langsung terhadap sel-sel endotel kapiler dan terjadilah kenaikan permeabilitas kapiler gingiva (Vitteck et al, 1979, Seymour & Heasman, 1992). Keadaan ini merupakan faktor pencetus perkembangan lesi peradangan serta dapat memperberat radang kronis pada jaringan periodontium yang sudah ada. Lebih lanjut terjadinya peradangan cenderung lebih diperankan oleh progesteron yang berlebihan yang dapat berperan sebagai faktor penghambat terhadap respon host. Ini sejalan dengan hasil penelitian Arijani (1986) yang menyatakan bahwa peradangan yang terjadi disebabkan karena adanya peningkatan permeabilitas pembuluh darah setelah penyuntikan Depo Provera

(progesteron) dan adanya mediator kimia yang timbul akibat adanya rangsangan lokal berupa plak atau debris yang terdapat di permukaan gigi. Mengingat kondisi rongga mulut selalu ada mikrobiota yang tumbuh dimana berperan sebagai jejas lokal sehingga menyebabkan terjadinya gingivitis. Progesteron tersebut berperan sebagai faktor pengganggu keseimbangan pertahanan dalam patogenesis peradangan dengan cara menurunkan pertahanan sistemik yaitu dengan menekan respon imun seluler, mempengaruhi biosintesis prostaglandin E₂, merusak sel mast dan secara langsung merusak sel perindotelial mikrovaskuler gingiva.

Demikian juga pada pemakaian estrogen mempunyai beberapa efek yang merugikan disamping efek yang menguntungkan. Efek yang merugikan itu akan terjadi apabila hormon estrogen tersebut juga digunakan secara berlebihan atau bisa dikatakan bila dosisnya tinggi. Disebutkan bahwa efek merugikan tersebut berupa kenaikan kolagenase sel-sel jaringan dan perusakan perlekatan epitel (Seymour & Heasman, 1992).

Disamping itu estrogen dan progesteron juga dapat mempengaruhi flora mikrobiota ekologi subgingiva yaitu peningkatan jumlah species bakterioid (Jensen et al, 1981). Mereka berpendapat bahwa peradangan gingiva terjadi karena adanya perubahan hormon. Hal ini dapat diasumsikan bahwa peradangan tersebut terjadi bila ada perubahan keadaan sistemik berupa kenaikan jumlah hormon. Sejalan dengan beberapa teori yang mengatakan kontrasepsi hormonal tersebut mempunyai efek samping memperburuk respon gingiva terhadap iritan lokal dalam suatu cara yang menyerupai saat masa kehamilan karena meningkatnya kadar hormon ovarium estrogen dan progesteron (Carranza, 2002, Putten, 1998, Stephen, 2001).



Berdasarkan bukti-bukti teori diatas maka efek yang merugikan khususnya terjadinya peradangan gingiva ini lebih tepat disebabkan karena penggunaan kontrasepsi hormonal yang mengandung estrogen progesteron dosis tinggi. Hal ini dibuktikan berdasar literatur bahwa penelitian-penelitian yang telah dilakukan pada dekade tahun 1970 - 1980 umumnya menggunakan obat kontrasepsi oral dengan estrogen dan progesteron dosis tinggi. Pada masa waktu itu kontrasepsi yang banyak digunakan rata-rata mengandung estrogen lebih dari 50 µg dan progesteron 0,5 – 25 mg, ini merupakan dosis yang tinggi. Sedangkan sekarang dosis tersebut sudah jauh diturunkan menjadi dosis rendah yaitu estrogen berkisar antara 20 – 35 µg dan progesteron 0,15 – 2,5 mg. Ini selaras dengan tulisan Rose, et al (2000) yang menyatakan “satu hal yang harus dicatat bahwa konsentrasi hormon seks wanita dalam kontrasepsi oral pada dekade tahun 2000 secara signifikan lebih kecil daripada dekade tahun 1970, dan kontrasepsi oral yang digunakan pada dekade tahun 2000 ini tetap memiliki tingkat efisiensi kontrasepsi yang sama-sama efektif”.

Pada penelitian ini penulis menggunakan estrogen & progesteron, yaitu tepatnya dosis estrogen etinilestradiol 30 µg dan dosis progesteron levonorgestrel 0,15 mg. Hal ini dilakukan karena mengacu pada kontrasepsi oral yang telah direkomendasi BKKBN untuk beredar dan digunakan oleh masyarakat kita yaitu termasuk dalam kontrasepsi oral dosis rendah.

Kenyataan ini selaras dengan teori dari Boediwarsono (1973) dan Curel-suhl (2000) bahwa cara untuk mengurangi efek samping thrombosis diusahakan dengan jalan menurunkan dosis estrogen-progesteron yang kira-kira sesuai dengan siklus menstruasi yang normal. Pengurangan dosis estrogen pada kontrasepsi steroid kombinasi pada beberapa tahun menghasilkan suatu penurunan kejadian penyakit

vaskuler pada pengguna kontrasepsi oral (Cowley, ?, NN, 1988). Saat ini kontrasepsi oral dosis rendah dinyatakan lebih baik karena lebih sedikit efek sampingnya dibanding kontrasepsi oral dosis tinggi (Meszaros, 1999). Serta menurut Baker (1989) dinyatakan bahwa tidak ada efek secara fisiologis pemakaian kontrasepsi oral dosis rendah terhadap aktivitas sel *natural killer* atau lebih lugas dikatakan tidak ada infeksi yang dilaporkan selama periode penelitian. Aktivitas hormon estrogen dan progesteron dosis rendah dalam kontrasepsi oral tersebut tidak mampu merusak sel perindotelial pembuluh darah gingiva dan sel-sel mast, sehingga eksudasi dari dalam pembuluh kapiler tersebut ke jaringan ikat sekitarnya tidak terjadi.

Pernyataan-pernyataan tersebut sesuai dengan prinsip yang dikemukakan oleh Melmoon et al (1992) yaitu pemakaian steroid seks sintetik (kontrasepsi oral) lebih menguntungkan dengan menggunakan dosis yang serendah mungkin tetapi dapat mencapai tujuan terapeutik, sebaliknya steroid dosis tinggi cenderung menyebabkan insidensi yang tinggi dari efek merugikan tanpa menambah efisiensinya. Mengingat bahwa dengan adanya estrogen atau progesterone dengan kadar sedikit saja didalam darah sudah bisa memberikan umpan balik pada hipofisis anterior sehingga menyebabkan penghambatan sekresi hormon yang dihasilkan.

Berdasarkan teori-teori yang telah dikemukakan menunjukkan bahwa peradangan terjadi cenderung lebih diperankan oleh progesteron sedangkan estrogen lebih berperan positif menguntungkan sebagai penyeimbang. Hal ini mungkin bila estrogen dan progesteron diberikan secara bersama-sama dan dalam dosis yang cukup rendah maka tidak akan menyebabkan efek peradangan tetapi disisi lain tetap efektif berperan sebagai kontrasepsi.

Dalam kaitannya dengan durasi lama waktu pemakaian memang ada beberapa teori yang menyatakan bahwa peningkatan derajat inflamasi gingiva ada hubungannya dengan peningkatan periode waktu penggunaan obat sebagai efek kumulatif waktu atau lamanya pemakaian (Pankhurst et al, 1981, Tilikaratne et al, 2000). Penggunaan kontrasepsi hormonal dalam waktu yang lama dapat mempercepat progresi dari penyakit periodontal (Sorry, 2000).

Pada penelitian ini penulis menggunakan dosis konversi manusia ke tikus sesuai tabel pada lampiran 3 dan durasi lama waktu selama 8 minggu. Durasi lama waktu tersebut bila dikonversi ke manusia setara dengan pemakaian kontrasepsi oral selama 1,08 tahun (tersaji pada lampiran 2), ternyata hasilnya tidak terbukti ada pengaruh dari durasi lama waktu pemberian kontrasepsi oral kombinasi terhadap jaringan gingiva. Hasil ini ternyata berlawanan dengan teori diatas tetapi masih ada teori lain yang selaras yang menyatakan bahwa pemberian kontrasepsi oral secara kumulatif tidak mempunyai efek inflamasi gingiva atau skor indeks debris (Kalkwarf, 1978). Ini menunjukkan bahwa peran utama yang menyebabkan terjadinya keradangan gingiva tersebut cenderung disebabkan oleh progesteron atau progesteron dan estrogen dosis yang tinggi seperti telah disajikan diawal.

Berlandaskan kenyataan hasil penelitian ini mungkin perlu penelitian lebih lanjut dengan menambah durasi lama waktu yang lebih panjang serta membandingkannya dengan pemberian dosis tinggi.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN



TESIS

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut ini.

1. Pemberian kontrasepsi oral kombinasi *etinilestradiol-levonorgestrel* tidak mempengaruhi gambaran histologis gingiva tikus betina jenis Wistar (*Rattus Norvegicus*).
2. Tidak ada perbedaan pengaruh terhadap gambaran histologis gingiva pada pemberian kontrasepsi oral kombinasi setelah jangka waktu 1, 2, 4, 8 minggu.

7.2 Saran

Dari hasil penelitian ini dapat disarankan hal berikut ini.

1. Penggunaan kontrasepsi oral kombinasi sejauh ini tidak mempunyai pengaruh negatif yang menimbulkan efek samping peradangan pada jaringan gingiva, sehingga tidak perlu ragu untuk menggunakannya.
2. Perlu dipertimbangkan untuk meneliti lebih lanjut dengan memperpanjang durasi lama waktu perlakuan dan membandingkannya dengan pemberian dosis tinggi, atau membandingkannya dengan kontrasepsi cara pemberian lain yang hanya berisi progesteron.

DAFTAR PUSTAKA



TESIS

DAFTAR PUSTAKA

- AMA Department of Drugs, 1980. *AMA Drug Evaluation*, Chicago-Illinois : America Medical Association, pp. 663-703.
- Arijani. E., 1986, Pengaruh Pemberian Depo Provera pada Gingiva Tikus Betina , Tesis, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Appelgren, R., Robinson, P.J., Kawinski, E.J., 1979. Clinical and Histologic Correlation of Gingivitis, *J. Periodontol*, 50 (10): 540-543.
- Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional, 2000, Kumpulan Data Kependudukan Keluarga Berencana dan Keluarga Sejahtera, Jakarta.
- Baker, D A, Salvatore W, Milch P O., 1989, Effect of Low-dose Oral Contraceptives on Natural Killer Activity, *Contraception*, 39 (1) : 119-124.
- Bakers, H.J., Lindsey, J.R., Weisbroth, S.H., 1979, *The Laboratory Rat*, Sandeigo-Toronto, Academic Press.
- Boediwarsono, Tjokroprawiro, A., 1973, Aspek Medis Kontrasepsi Oral, *Majalah Kedokteran Surabaya*, Th. X no.1: 24-41.
- Burkitt, HG., Young, JW., 1995, Buku Ajar & Atlas Wheater Histologi Fungsional, Edisi 3, Alih bahasa : Dr. Jan Tambajong, Jakarta : EGC.
- Campbell, D.T., Stanley, J.C., 1966. *Experimental and Quasi-Expermental Design For Research*, Chicago : Rand McNally Collage Publishing Company.
- Carranza, F.A., 1990. *Glickmans Clinical Periodontology*, ed. 7th, Philadelphia London NewYork St. Louis Sydney Toronto: WB. Saunders Company.
- Carranza, F.A., Newman, M.G., Takei, H.H., 2002. *Carranza's Clinical Periodontology*, ed. 9th, Philadelphia London NewYork St. Louis Sydney Toronto: WB. Saunders Company.
- Cawson, R.A., Spector, Rg, Skelly, AM, 1995. *Basic Pharmacology and Clinical drug in dentistry*, ed. 6th, Edinburgh-Tokyo: Churchil Livingstone, pp: 111-123.
- Cerel-suhl, S.L., Yeager, B.F., 1999. Update on Oral contraceptive Pills, *Am. Fam. Physician*, 60: 2073-2084.
- Coley, E., Nguyen-Khoa, B.A., Review and Update on the Hemostatic Effects of Oral Contraceptive Agents, *Oral contraceptive Use British Medical Journal*.

- Departemen Kesehatan RI Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 2001, *Informatorium Obat Nasional Indonesia 2000*, Jakarta : CV. Sagung Seto, hal. 287-291.
- Fukui, N., Kato, T., Hayashi, M., Murakai, J., Konishi, K., Ueda, K., Akiyama, S., Amano, A., Morisaki, I., 2002, Gingival Overgrowth in Rats Orally Treated With Large Dose of Phenytoin, *Dentistry in Japan*, 38 : 150-154.
- Ganong, W.F., 1983. *Review of Medical Physiology*, ed. 11th, Los Altos, California: Lange Medical Publication, pp. 354-369.
- Gridley, M.F., 1960, *Manual of Histologic and Special Staining Technics*, ed. 2nd, New York-Toronto-London : McGraw-Hill Book Company, Inc.
- Gunhan M, Gunhan O, Celasum B, Mutlu M, Bostanci H, 1998, Estrogen and Progesterone receptors in the Peripheral Giant Cell Granulomas of the Oral Cavity, *Journal of Oral Science*, 40 (2) 57-60.
- Guyton, A.C., Hall, J.E., 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Penerjemah Setiana, I, Tengadi, LMA KA., Santoso, A., Jakarta: EGC, hal. 1283-1302.
- Hafez, E.S.E., 1980. *Human Reproduction and Contraception*, 2nd edition, Hagerstown : Harper and Review Publisher.
- Hayashi, K., Hysi N., 1991. World Family Planning and Contraceptives Under Development, *Asian Medical Journal*, 34 (2): 61-67.
- Ibsen O.A., Pheian J.A., 1996, *Oral Pathology for the Dental Hygienist*, 2nd edition, Philadelphia : W.B. Saunders Company.
- Jenssen, J., Liljemark, W., Bloomquist, C., 1981. The Effect of Female Sex Hormones on Subgingival Plaque, *J. Periodontol*, 52 (10): 599-602
- Johannessen, A.C., Nilsen, R., Kristoffersen, T., Knudsen, G.E., 1990. Variation in the Composition of gingival Inflammatory Cell Infiltrates. *J. Clin. Periodontol*, 17: 298-305.
- Jularso, E., 1985, Cara Pembuatan Sediaan Mikroskopik Gigi Beserta Jaringan Lunak Disekitar Akar, *Majalah Kedokteran Gigi Surabaya*, XVII (1) : 3-11.
- Juncquire, I.C., Carveiro, J., 1988. *Histologi Dasar*, edisi 3, Penerjemah : Dharma, A., Jakarta : EGC.
- Kalkwarf K.L, 1978. Effect of Oral Contraceptive Therapy On Gingival Inflammation in Humans. *J. Periodontol*.49: 560-563.
- Klausen, B., 1991. Microbiological and Immunological Aspect of Experimental Periodontal Disease in Rats: A Review Article, *J. Periodontol*, 62: 59-73.

- Kois ,A., Rine-hart, W., Piotrov, P.T., Douctte, L., Quilin, W.F. (editor), 1983. Kontrasepsi Oral di Tahun 80-an, *Telaah Kependudukan (Population report)*, Seri 1 no.2: 1-16.
- Krisdinamurtirin, Y., Purnomo, Y, 1988. Kecukupan Energi dan Pola Kegiatan Wanita Hamil,; Penelitian Gizi dan Makanan, Depkes R.I., 11: 27-37.
- Kusumarini, MR., Ghozali, TD., 1992, Perbandingan Kondisi Gingiva dan Jaringan Periodontal Akseptor KB Suntik dan Akseptor KB Pil di Poliklinik Keluarga Berencana Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, *Kumpulan Makalah Ilmiah Kongres PDGI XVIII*, hal. 274-287.
- Lawler, W., ahmed, A., Khume, W.J., 1992, Buku Pintar Patologi untuk Kedokteran Gigi, penerjemah : Djaya, A., Jakarta : EGC.
- Lesson, C.R., Lesson, T.S., Paparo, A.A., 1991 Buku Ajar Histologi, edisi V, Penerjemah: Siswojo S.K., Jakarta : EGC.
- Mariotti,M, 1994. Sex Steroid Hormon and Dynamics in the Periodontium, *Critical review in Oral Biology and Medicine*, 5: 27-53.
- Martindale, 1982. The Extra Pharmacopeia, 28th edition. London : The Pharmaceutical Press, pp : 947-951.
- Melmoon, KL., Morrelli, HF., Hoffman, BB., Nierenberg, DW., 1992. Clinical Pharmacology Basic Principles in Therapeutics, ed. 3rd, Newyork-Toronto: Mc Graw-Hill, pp. 446-457.
- Mjor, I.A.; Fejerskov, O., 1991. Embriologi dan Histologi Rongga Mulut, Penerjemah: Siregar, F., Jakarta: Widya Medika.
- Mohamed A.H, Waterhouse J.P, Friederici H.H, 1974. The Microvasculature of the Rabbit Gingiva as Affected by Progesterone: An Ultrastructural Study, *J. Periodontol.* 45 : 50-60.
- Mustaqimah, DN., Syafril, Y., 1986. Pengaruh Penggunaan Pil Kontrasepsi Terhadap Kesehatan Gingiva, *Kursus Penyegar dan Penambah Ilmu Kedokteran Gigi VII*, Jakarta: FKG UI.
- Mutschler, E., 1991. Dinamika Obat, Penerjemah Widiyanto, MB. dan Ranti, AS., Bandung : Penerbit ITB, hal. 364-377.
- Nattadiputra, S., Munaf, S., 1994. Catatan Kuliah Farmakologi Bagian 1, Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Jakarta : EGC, hal 239-253.

- Nichols.W.K., 1995. Hormones : The Sex Hormones. In: Remington The Science and Practice of Pharmacology (Gennaro, A.R. eds), 19th edition, Easton, Pennsylvania: Marck Publisher Company.
- Octavia, A., Kintawati, S., Widyaputra, S.S., 1998, Teknik Pembuatan Sediaan Kombinasi jaringan Keras dan Lunak Rongga Mulut, *Jurnal Kedokteran Gigi*, 10 (4) : 27-30.
- Paget, G & Barnes, JM., 1964, Toxicity Test, In : Laurence DR and Bacharah,Al., Evaluation Drug Activities: Pharmacometries, Vol.1, London : Academic Press , p.161.
- Pankhurst C.L, Waite IM, Hicks K.A, Allen Y, Harkness R.D, 1981. The Influence of Oral Contraceptive Therapy on the Periodontium-Duration of Drug Therapy, *J. Periodontol.* 52: no. 10 :617-620.
- Park, SS., 1982. Effect Female Sex Hormones on the Gingiva in the Rat; Electronmicroscopic Study, *J. Osaka Dental University*, 10 (1); 89-111.
- Preshaw, P.M., Knutsen, M.A., Mariotti, A., 2001. Experimental Gingivitis in Women Using Oral Contraceptives. *J. of Dental Research.* 80: 2011-2015.
- Rateischak, K.H. et al, 1985, Colour Atlas of Periodontology, New York: George Thieme Verlag Stuttgart –Thieme inc.
- Roberts, SM., Price, BJ., 1985. Medical Chemistry; The Role of Organic Chemistry in Drug Research, London-Toronto: Academic Press, pp. 189-208.
- Rose, LF., Genco, RJ., Cohen, DW., Mealey, BL., 2000, Periodontal Medicine, Hamilton London St. Louis : BC Decker Inc.
- Schluger, S. et al, 1990, Periodontology Disease Basic Phenomena, Second Edition, Philadelphia-London: Lea & Febiger.
- Seymour, R.A., Heasman, P.A., McGregor, I.D.M., 1992, Drugs, Diseases and The Periodontium, Oxford-Tokyo : Oxford University Press.
- Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. 1996. The Pathogenesis of Drug-Induced Gingival Overgrowth. *J. Clin Periodontol.* 23: 165-175.
- Shaube, D., Mishell, D.R., 1988. Norplant Subdermal Implant System For Long Term Contraception, *American Journal Obstretic Gynecology.*
- Skegg, D.C.G., 2000. Editorial : Third Generation Oral Contraceptives, *British Medical Journal*, 321: 190-191.
- Smith, C.M., Reynard, A.M., 1995. Estrogen and Progestine. In: Essential Pharmacology, Philadelphia-Tokyo: WB Saunders Company. pp: 563-573.

- Soehardjo, I., 1998. Hubungan Peran Makrofag dengan Limfosit, Sel Plasma, Sel Plasma Aktif, Subkelas Immunoglobulin G pada Gingivitis Kronik, *Majalah Kedokteran Gigi (Dent. J.) FKG Unair*, 31 (8): 107-110.
- Sorry, M., 2000. Hormonal Factor in Periodontal Disease, *Dent Update*. 27 (8): 380-383
- Sorriyamoorthy, M., Gowe, DB., 1989. Hormonal Influence on gingival Tissue : Relationship to Periodontal Disease, *J. Clin. Periodontol*, 16 (4):201-208.
- Stell, RGD. & James H. Torrie, 1991, *Principles and Prosedures of Statistic A Biometrical Approach*, Ed. 2nd, New York : Mc Graw-Hill Book Company, pp. 113-119.
- Stephen, J., 2001. Gingivitis, *eMedicine Journal*. 2 (5): 1-11.
- Suntoro, S.H., 1983. *Metode Pewarnaan : Histologi & Histokimia*, Jakarta : Bhratara Karya Aksara
- Tilikaratna, A., Sorry, m., Rovanske, AW., Corea, SMX., Ekayanche, SL., De-Silva, M., 2000. Effect of Hormonal Contraceptives on the Periodontium in a Population on Rural Srilanka Women, *J. Clin. Periodontol*, 27: 722-732.
- Putten-v, JBM., 1998. Ovarium Hormones and Oral Health, *NTvT*, 105: 416-418.
- Vitteck, J., Rappaport, S.C., Gordon, G.g., Munnangi, P.R., Southren A.L., 1979. Concentration of Circulating Hormones and Metabolism of Androgen by Human Gingiva, *J. Periodontol*, 50 (5): 254-264.
- Wharton, C., Blackburn, R., 1988. Lower Dose Pills, in *Population Reports*, Series A, no. 7: 1-26.
- Yamasachi A, Nikai, H, Nitani, K, Ijuhin, N., 1979. Ultrastructure of Junctional Epithelia of Gum Rat Gingiva, *J. Period.* 50 (12) : 641-648.
- Yen, S.S.C., Jaffe, R.B., 1991, *Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, 3th edition, Philadelphia-Tokyo : W.B. Saunders Company, pp : 156-180.
- Zatuchi, D; Mishell, A.R., 1990. Female Contraception. In : *Principle and Practice of Endocrynology and Metabolism* (Becker, KL. Eds), New York : J.B. Lippincott.
- Zainuddin, M., 1999. *Metodologi Penelitian*, Universitas Airlangga Surabaya.

LAMPIRAN



TESIS

Lampiran 1.**Cara Pembuatan Larutan untuk Perlakuan**

Jumlah larutan yang diberikan pada tikus dengan berat badan 200 g dalam setiap kali perlakuan sebanyak 2 ml larutan CMC (Carboksil Metil Selulosa) 1 % yang mengandung 0,75 µg etinilestradiol dan 0,00375 mg levonorgestrel. Larutan ini dibuat dengan cara sebagai berikut :

- Satu tablet kontrasepsi oral kombinasi mengandung 30 µg etinilestradiol dan 0,15 mg levonorgestrel .
- 1 tablet (30 µg) dilarutkan dalam 80 ml CMC, sehingga 20 ml CMC mengandung 7,5 µg, maka dalam 2 ml CMC mengandung 0,75 µg etinilestradiol, demikian juga dalam 2 ml CMC ini mengandung 0,00375 mg levonorgestrel.

Lampiran 2.**Konversi Jangka Waktu (Durasi) Perlakuan untuk Tikus Dibanding Manusia**

Diketahui bahwa :

- Jangka waktu pemakaian kontrasepsi oral akan mempengaruhi jaringan Periodontal bilamana telah digunakan 0,7 – 1,5 tahun (Pankhrust et al., 1981),
- Siklus menstruasi manusia : 28 hari,
- Siklus estrus tikus selama : 4,25 hari (Baker et al., 1979),
- 1 tahun = 365 hari.

$$\text{Dalam 1 tahun terjadi menstruasi : } \frac{365 \text{ hari}}{28 \text{ hari}} = 13,03 \text{ kali.}$$

Untuk mendapatkan waktu siklus estrus tikus yang lamanya setara dengan 1 tahun manusia :

$$13,03 \times 4,25 = 55,38 \text{ hari}$$

Dalam penelitian ini jangka waktu pemberian perlakuan sampai 60 hari (8 minggu) yang setara dengan waktu manusia selama 1,08 tahun

Lampiran 3.

Tabel Perbandingan Dosis

	20 g Mouse	200 g Rat	400 g Guinea pig	1,5 kg Rabbit	2,0 kg Cat	4,0 kg Monkey	12,0 kg Dog	70,0 kg Man
20 g Mouse	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
200 g Rat	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
400 g Guinea pig	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
1,5 kg Rabbit	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
2,0 kg Cat	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
4,0 kg Monkey	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
12,0 kg Dog	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
70,0 kg Man	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Sumber : Paget, G & Barnes, JM., 1964, Toxicity Test in. Laurence, DR and Bacharah, Al., Evaluation Drug Activities: Pharmacometrics, Vol.1, London : Academic Press , p.161.

Lampiran 4.

Tabel Volume Maksimum Larutan Obat Yang Dapat Diberikan pada Hewan Coba

Hewan	Volume Maksimum Sesuai Jalan Pemberian (ml)				
	i.v	i.m	i.p	s.c	p.o
Mencit (20-30 g)	0,5	0,05	1,0	0,5-1	1,0
Tikus (100 g)	1,0	0,1	2,0-5,0	2,0-5,0	5,0
Marmot (250 g)	-	0,25	2,0-5,0	5,0	10,0
Kelinci (2500 g)	5,0-10,0	0,5	10,0-20,0	5,0-10,0	20,0
Anjing (5000 g)	10,0-20,0	5,0	20,0-50,0	10,0	100,0

Sumber : Ritchel, 1978 cit Donatus dan Nurlaila, 1986

Lampiran 5.**TABEL DATA HASIL PENELITIAN****KELOMPOK : KONTROL PRE TEST (K.0)**

Specimen	PMNs (neutrophil)	LIMPHOSIT	PLASMA SEL	FIBROBLAST
K.0-1	1	3	-	3
K.0-2	-	2	-	3
K.0-3	1	2	-	4
K.0-4	-	4	1	5
K.0-5	1	2	1	6
Rerata	0,6	2,6	0,4	4,2

Keterangan : Kontrol pretest (K.0) : hari ke 1

KELOMPOK : KONTROL POSTTEST 1 (K.1) : 1 minggu

Specimen	PMNs (neutrophil)	LIMPHOSIT	PLASMA SEL	FIBROBLAST
K.1-1	1	4	1	6
K.1-2	-	1	-	4
K.1-3	1	4	-	5
K.1-4	1	3	-	4
K.1-5	-	2	-	5
Rerata	0,6	2,8	0,2	4,8

KELOMPOK : KONTROL POSTTEST 2 (K.2) : 2 minggu

Specimen	PMNs (neutrophil)	LIMPHOSIT	PLASMA SEL	FIBROBLAST
K.2-1	-	2	1	6
K.2-2	1	3	-	4
K.2-3	-	2	-	5
K.2-4	1	3	1	4
K.2-5	1	4	-	3
Rerata	0,6	2,8	0,4	4,4

KELOMPOK : KONTROL POSTTEST 3 (K.3) : 4 minggu

Specimen	PMNs (neutrophil)	LIMPHOSIT	PLASMA SEL	FIBROBLAST
K.3-1	1	4	-	6
K.3-2	1	3	1	4
K.3-3	1	3	-	5
K.3-4	-	3	-	3
K.3-5	1	1	-	3
Rerata	0,8	2,8	0,2	4,2

KELOMPOK : KONTROL POSTTEST 4 (K.4) : 8 minggu

Specimen	PMNs (neutrophil)	LIMPHOSIT	PLASMA SEL	FIBROBLAST
K.4-1	2	3	1	5
K.4-2	1	4	-	5
K.4-3	-	3	-	3
K.4-4	-	2	-	3
K.4-5	1	3	-	5
Rerata	0,8	3,0	0,2	4,2

KELOMPOK : PERLAKUAN 1 (P.1) : 1 minggu

Specimen	PMNs (neutrophil)	LIMPHOSIT	PLASMA SEL	FIBROBLAST
P.1-1	1	4	1	6
P.1-2	1	3	1	5
P.1-3	-	3	-	5
P.1-4	1	2	-	4
P.1-5	1	3	-	4
Rerata	0,8	3,0	0,4	4,8

KELOMPOK : PERLAKUAN 2 (P.2) : 2 minggu

Specimen	PMNs (neutrophil)	LIMPHOSIT	PLASMA SEL	FIBROBLAST
P.2-1	1	3	-	5
P.2-2	1	4	-	6
P.2-3	1	3	1	4
P.2-4	-	2	-	3
P.2-5	1	3	-	5
Rerata	0,8	3,0	0,2	4,6

KELOMPOK : PERLAKUAN 3 (P.3) : 4 minggu

Specimen	PMNs (neutrophil)	LIMPHOSIT	PLASMA SEL	FIBROBLAST
P.3-1	-	2	-	5
P.3-2	1	4	1	5
P.3-3	1	2	-	5
P.3-4	1	2	-	4
P.3-5	-	3	1	3
Rerata	0,6	2,6	0,4	4,4

KELOMPOK : PERLAKUAN 4 (P.4) : 8 minggu

Specimen	PMNs (neutrophil)	LIMPHOSIT	PLASMA SEL	FIBROBLAST
P.4-1	-	3	-	3
P.4-2	1	4	1	5
P.4-3	1	3	-	5
P.4-4	1	3	-	4
P.4-5	1	2	1	3
Rerata	0,8	3,0	0,4	4,0

Lampiran 6.

DATA HASIL ANALISIS STATISTIK**Estimated Marginal Means****1. KELOMPOK****Estimates**

Dependent Variable	KELOMPOK	Mean	Std. Error
NETROFIL	KONTROL	,680	,110
	KONTRASEPSI	,720	,110
LIMFOSIT	KONTROL	2,800	,179
	KONTRASEPSI	2,840	,179
PLASMA	KONTROL	,280	,102
	KONTRASEPSI	,360	,102
FIBROBLAS	KONTROL	4,360	,220
	KONTRASEPSI	4,400	,220

Multivariate Tests

	Value	F	Hypothesis s df	Error df	Sig.
Pillai's trace	,009	,081 ^a	4,000	37,000	,988
Wilks' lambda	,991	,081 ^a	4,000	37,000	,988
Hotelling's trace	,009	,081 ^a	4,000	37,000	,988
Roy's largest root	,009	,081 ^a	4,000	37,000	,988

Each F tests the multivariate effect of KELOMPOK. These tests are based on linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

a. Exact statistic

Lampiran 6.

DATA HASIL ANALISIS STATISTIK**Estimated Marginal Means****1. KELOMPOK****Estimates**

Dependent Variable	KELOMPOK	Mean	Std. Error
NETROFIL	KONTROL	,680	,110
	KONTRASEPSI	,720	,110
LIMFOSIT	KONTROL	2,800	,179
	KONTRASEPSI	2,840	,179
PLASMA	KONTROL	,280	,102
	KONTRASEPSI	,360	,102
FIBROBLAS	KONTROL	4,360	,220
	KONTRASEPSI	4,400	,220

Multivariate Tests

	Value	F	Hypothesis s df	Error df	Sig.
Pillai's trace	,009	,081 ^a	4,000	37,000	,988
Wilks' lambda	,991	,081 ^a	4,000	37,000	,988
Hotelling's trace	,009	,081 ^a	4,000	37,000	,988
Roy's largest root	,009	,081 ^a	4,000	37,000	,988

Each F tests the multivariate effect of KELOMPOK. These tests are based on linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

a. Exact statistic

Univariate Tests

Dependent Variable		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
NETROFIL	Contrast	2,000E-02	1	2,000E-02	,067	,798
	Error	12,000	40	,300		
LIMFOSIT	Contrast	2,000E-02	1	2,000E-02	,025	,875
	Error	32,000	40	,800		
PLASMA	Contrast	8,000E-02	1	8,000E-02	,308	,582
	Error	10,400	40	,260		
FIBROBLAS	Contrast	2,000E-02	1	2,000E-02	,017	,898
	Error	48,400	40	1,210		

The F tests the effect of KELOMPOK. This test is based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.



2. MINGGU

Estimates

Dependent Variable	MINGGU	Mean	Std. Error
NETROFIL	0	,600	,173
	1	,700	,173
	2	,700	,173
	4	,700	,173
	8	,800	,173
LIMFOSIT	0	2,600	,283
	1	2,900	,283
	2	2,900	,283
	4	2,700	,283
	8	3,000	,283
PLASMA	0	,400	,161
	1	,300	,161
	2	,300	,161
	4	,300	,161
	8	,300	,161
FIBROBLAS	0	4,200	,348
	1	4,800	,348
	2	4,500	,348
	4	4,300	,348
	8	4,100	,348

Multivariate Tests

	Value	F	Hypothesis s df	Error df	Sig.
Pillai's trace	,141	,364	16,000	160,000	,988
Wilks' lambda	,864	,347	16,000	113,674	,991
Hotelling's trace	,151	,335	16,000	142,000	,993
Roy's largest root	,088	,884 ^a	4,000	40,000	,482

Each F tests the multivariate effect of MINGGU. These tests are based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

- a. The statistic is an upper bound on F that yields a lower bound on the significance level.

Univariate Tests

Dependent Variable		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
NETROFIL	Contrast	,200	4	5,000E-02	,167	,954
	Error	12,000	40	,300		
LIMFOSIT	Contrast	1,080	4	,270	,338	,851
	Error	32,000	40	,800		
PLASMA	Contrast	8,000E-02	4	2,000E-02	,077	,989
	Error	10,400	40	,260		
FIBROBLAS	Contrast	3,080	4	,770	,636	,640
	Error	48,400	40	1,210		

The F tests the effect of MINGGU. This test is based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.



**General Linear Model
Manova Factorial Design**

Between-Subjects Factors

		Value Label	N
KELOMPOK	1	KONTRO L	25
	2	KONTRA SEPSI	25
MINGGU	0		10
	1		10
	2		10
	4		10
	8		10

Descriptive Statistics

	KELOMPOK	MINGGU	Mean	Std. Deviation	N	
NETROFIL	KONTROL	0	,6000	,5477	5	
		1	,6000	,5477	5	
		2	,8000	,5477	5	
		4	,8000	,4472	5	
		8	,8000	,8367	5	
		Total	,6800	,5568	25	
	KONTRASEPSI	0	,6000	,5477	5	
		1	,8000	,4472	5	
		2	,8000	,4472	5	
		4	,6000	,5477	5	
		8	,8000	,4472	5	
		Total	,7200	,4583	25	
	LIMFOSIT	KONTROL	0	2,6000	,8944	5
			1	2,8000	1,3038	5
2			2,8000	,8367	5	
4			2,8000	1,0954	5	
8			3,0000	,7071	5	
Total			2,8000	,9129	25	
KONTRASEPSI		0	2,6000	,8944	5	
		1	3,0000	,7071	5	
		2	3,0000	,7071	5	
		4	2,6000	,8944	5	
		8	3,0000	,7071	5	
		Total	2,8400	,7461	25	
PLASMA		KONTROL	0	,4000	,5477	5
			1	,2000	,4472	5
	2		,4000	,5477	5	
	4		,2000	,4472	5	
	8		,2000	,4472	5	
	Total		,2800	,4583	25	
	KONTRASEPSI	0	,4000	,5477	5	
		1	,4000	,5477	5	
		2	,2000	,4472	5	
		4	,4000	,5477	5	
		8	,4000	,5477	5	
		Total	,3600	,4899	25	
	FIBROBLAS	KONTROL	0	4,2000	1,3038	5
			1	4,8000	,8367	5
2			4,4000	1,1402	5	
4			4,2000	1,3038	5	
8			4,2000	1,0954	5	
Total			4,3600	1,0755	25	
KONTRASEPSI		0	4,2000	1,3038	5	
		1	4,8000	,8367	5	
		2	4,6000	1,1402	5	
		4	4,4000	,8944	5	
		8	4,0000	1,0000	5	
		Total	4,4000	1,0000	25	

Multivariate Tests^c

Effect		Value	F	Hypothesis s df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	,964	246,028 ^a	4,000	37,000	,000
	Wilks' Lambda	,036	246,028 ^a	4,000	37,000	,000
	Hotelling's Trace	26,598	246,028 ^a	4,000	37,000	,000
	Roy's Largest Root	26,598	246,028 ^a	4,000	37,000	,000
KEL	Pillai's Trace	,009	,081 ^a	4,000	37,000	,988
	Wilks' Lambda	,991	,081 ^a	4,000	37,000	,988
	Hotelling's Trace	,009	,081 ^a	4,000	37,000	,988
	Roy's Largest Root	,009	,081 ^a	4,000	37,000	,988
WAK	Pillai's Trace	,141	,364	16,000	160,000	,988
	Wilks' Lambda	,864	,347	16,000	113,674	,991
	Hotelling's Trace	,151	,335	16,000	142,000	,993
	Roy's Largest Root	,088	,884 ^b	4,000	40,000	,482
KEL * WAK	Pillai's Trace	,082	,210	16,000	160,000	1,000
	Wilks' Lambda	,919	,198	16,000	113,674	1,000
	Hotelling's Trace	,086	,191	16,000	142,000	1,000
	Roy's Largest Root	,059	,591 ^b	4,000	40,000	,671

a. Exact statistic

b. The statistic is an upper bound on F that yields a lower bound on the significance level.

c. Design: Intercept+KEL+WAK+KEL * WAK

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	NETROFIL	,500 ^a	9	5,556E-02	,185	,995
	LIMFOSIT	1,380 ^b	9	,153	,192	,994
	PLASMA	,480 ^c	9	5,333E-02	,205	,992
	FIBROBLAS	3,380 ^d	9	,376	,310	,967
Intercept	NETROFIL	24,500	1	24,500	81,667	,000
	LIMFOSIT	397,620	1	397,620	497,025	,000
	PLASMA	5,120	1	5,120	19,692	,000
	FIBROBLAS	959,220	1	959,220	792,744	,000
KEL	NETROFIL	2,000E-02	1	2,000E-02	,067	,798
	LIMFOSIT	2,000E-02	1	2,000E-02	,025	,875
	PLASMA	8,000E-02	1	8,000E-02	,308	,582
	FIBROBLAS	2,000E-02	1	2,000E-02	,017	,898
WAK	NETROFIL	,200	4	5,000E-02	,167	,954
	LIMFOSIT	1,080	4	,270	,338	,851
	PLASMA	8,000E-02	4	2,000E-02	,077	,989
	FIBROBLAS	3,080	4	,770	,636	,640
KEL * WAK	NETROFIL	,280	4	7,000E-02	,233	,918
	LIMFOSIT	,280	4	7,000E-02	,088	,986
	PLASMA	,320	4	8,000E-02	,308	,871
	FIBROBLAS	,280	4	7,000E-02	,058	,994
Error	NETROFIL	12,000	40	,300		
	LIMFOSIT	32,000	40	,800		
	PLASMA	10,400	40	,260		
	FIBROBLAS	48,400	40	1,210		
Total	NETROFIL	37,000	50			
	LIMFOSIT	431,000	50			
	PLASMA	16,000	50			
	FIBROBLAS	1011,000	50			
Corrected Total	NETROFIL	12,500	49			
	LIMFOSIT	33,380	49			
	PLASMA	10,880	49			
	FIBROBLAS	51,780	49			

a. R Squared = ,040 (Adjusted R Squared = -,176)

b. R Squared = ,041 (Adjusted R Squared = -,174)

c. R Squared = ,044 (Adjusted R Squared = -,171)

d. R Squared = ,065 (Adjusted R Squared = -,145)

Multiple Comparisons LSD

Pairwise Comparisons

Dependent Variable	(I) KELOMPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a
NETROFIL	KONTROL	KONTRASEPSI	-4,000E-02	,155	,798
	KONTRASEPSI	KONTROL	4,000E-02	,155	,798
LIMFOSIT	KONTROL	KONTRASEPSI	-4,000E-02	,253	,875
	KONTRASEPSI	KONTROL	4,000E-02	,253	,875
PLASMA	KONTROL	KONTRASEPSI	-8,000E-02	,144	,582
	KONTRASEPSI	KONTROL	8,000E-02	,144	,582
FIBROBLAS	KONTROL	KONTRASEPSI	-4,000E-02	,311	,898
	KONTRASEPSI	KONTROL	4,000E-02	,311	,898

Based on estimated marginal means

a. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

NPar Tests**Kelompok : KONTROL****One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		NETROFIL	LIMFOSIT	PLASMA	FIBROBLAS
N		25	25	25	25
Normal Parameters	Mean	,6800	2,8000	,2800	4,3600
	Std. Deviation	,5588	,9129	,4583	1,0755
Most Extreme Differences	Absolute	,357	,227	,449	,204
	Positive	,249	,173	,449	,177
	Negative	-,357	-,227	-,271	-,204
Kolmogorov-Smirnov Z		1,786	1,134	2,247	1,021
Asymp. Sig. (2-tailed)		,003	,153	,000	,249

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = KONTROL

Kelompok : KONTRASEPSI**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		NETROFIL	LIMFOSIT	PLASMA	FIBROBLAS
N		25	25	25	25
Normal Parameters	Mean	,7200	2,8400	,3600	4,4000
	Std. Deviation	,4583	,7461	,4899	1,0000
Most Extreme Differences	Absolute	,449	,230	,409	,246
	Positive	,271	,230	,409	,159
	Negative	-,449	-,225	-,264	-,246
Kolmogorov-Smirnov Z		2,247	1,149	2,044	1,229
Asymp. Sig. (2-tailed)		,000	,142	,000	,098

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. KELOMPOK = KONTRASEPSI

NPar Tests

Kruskal-Wallis Test Kelompok : KONTROL

Ranks^a

	MINGGU	N	Mean Rank
NETROFIL	0	5	12,20
	1	5	12,20
	2	5	12,20
	4	5	14,60
	8	5	13,80
	Total	25	
LIMFOSIT	0	5	11,00
	1	5	13,40
	2	5	12,70
	4	5	13,50
	8	5	14,40
	Total	25	
PLASMA	0	5	14,50
	1	5	12,00
	2	5	14,50
	4	5	12,00
	8	5	12,00
	Total	25	
FIBROBLAS	0	5	11,90
	1	5	15,90
	2	5	13,20
	4	5	11,90
	8	5	12,10
	Total	25	

a. KELOMPOK = KONTROL

Test Statistics^{a,b,c}

	NETROFIL	LIMFOSIT	PLASMA	FIBROBLAS
Chi-Square	,640	,662	1,143	1,161
df	4	4	4	4
Asymp. Sig.	,959	,956	,887	,885

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: MINGGU

c. KELOMPOK = KONTROL

Kruskal-Wallis Test Kelompok : KONTRASEPSI

Ranks ^a

	MINGGU	N	Mean Rank
NETROFIL	0	5	11,50
	1	5	14,00
	2	5	14,00
	4	5	11,50
	8	5	14,00
	Total	25	
LIMFOSIT	0	5	10,60
	1	5	14,60
	2	5	14,60
	4	5	10,60
	8	5	14,60
	Total	25	
PLASMA	0	5	13,50
	1	5	13,50
	2	5	11,00
	4	5	13,50
	8	5	13,50
	Total	25	
FIBROBLAS	0	5	11,60
	1	5	15,60
	2	5	14,40
	4	5	13,10
	8	5	10,30
	Total	25	

a. KELOMPOK = KONTRASEPSI

Test Statistics^{a,b,c}

	NETROFIL	LIMFOSIT	PLASMA	FIBROBLAS
Chi-Square	1,143	2,057	,667	1,828
df	4	4	4	4
Asymp. Sig.	,887	,725	,955	,767

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: MINGGU

c. KELOMPOK = KONTRASEPSI

NPar Tests

Mann-Whitney Test MINGGU : 0

Ranks^a

KELOMPOK		N	Mean Rank	Sum of Ranks
NETROFIL	KONTROL	5	5,50	27,50
	KONTRASEPSI	5	5,50	27,50
	Total	10		
LIMFOSIT	KONTROL	5	5,50	27,50
	KONTRASEPSI	5	5,50	27,50
	Total	10		
PLASMA	KONTROL	5	5,50	27,50
	KONTRASEPSI	5	5,50	27,50
	Total	10		
FIBROBLAS	KONTROL	5	5,50	27,50
	KONTRASEPSI	5	5,50	27,50
	Total	10		

a. MINGGU = 0

Test Statistics^{b,c}

	NETROFIL	LIMFOSIT	PLASMA	FIBROBLAS
Mann-Whitney U	12,500	12,500	12,500	12,500
Wilcoxon W	27,500	27,500	27,500	27,500
Z	,000	,000	,000	,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000	1,000	1,000	1,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KELOMPOK

c. MINGGU = 0

Mann-Whitney Test**MINGGU : 1****Ranks^a**

KELOMPOK		N	Mean Rank	Sum of Ranks
NETROFIL	KONTROL	5	5,00	25,00
	KONTRASEPS	5	6,00	30,00
	Total	10		
LIMFOSIT	KONTROL	5	5,40	27,00
	KONTRASEPS	5	5,80	28,00
	Total	10		
PLASMA	KONTROL	5	5,00	25,00
	KONTRASEPS	5	6,00	30,00
	Total	10		
FIBROBLAS	KONTROL	5	5,50	27,50
	KONTRASEPS	5	5,50	27,50
	Total	10		

a. MINGGU = 1

Test Statistics^{b,c}

	NETROFIL	LIMFOSIT	PLASMA	FIBROBLAS
Mann-Whitney U	10,000	12,000	10,000	12,500
Wilcoxon W	25,000	27,000	25,000	27,500
Z	-,655	-,110	-,655	,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	,513	,913	,513	1,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,690 ^a	1,000 ^a	,690 ^a	1,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KELOMPOK

c. MINGGU = 1

Mann-Whitney Test MINGGU : 2

Ranks^a

KELOMPOK		N	Mean Rank	Sum of Ranks
NETROFIL	KONTROL	5	5,00	25,00
	KONTRASEPS	5	6,00	30,00
	Total	10		
LIMFOSIT	KONTROL	5	5,10	25,50
	KONTRASEPS	5	5,90	29,50
	Total	10		
PLASMA	KONTROL	5	6,00	30,00
	KONTRASEPS	5	5,00	25,00
	Total	10		
FIBROBLAS	KONTROL	5	5,20	26,00
	KONTRASEPS	5	5,80	29,00
	Total	10		

a. MINGGU = 2

Test Statistics^{b,c}

	NETROFIL	LIMFOSIT	PLASMA	FIBROBLAS
Mann-Whitney U	10,000	10,500	10,000	11,000
Wilcoxon W	25,000	25,500	25,000	26,000
Z	-,655	-,454	-,655	-,323
Asymp. Sig. (2-tailed)	,513	,650	,513	,746
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,690 ^a	,690 ^a	,690 ^a	,841 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KELOMPOK

c. MINGGU = 2

Mann-Whitney Test MINGGU : 4

Ranks^a

KELOMPOK		N	Mean Rank	Sum of Ranks
NETROFIL	KONTROL	5	6,00	30,00
	KONTRASEPS	5	5,00	25,00
	Total	10		
LIMFOSIT	KONTROL	5	6,00	30,00
	KONTRASEPS	5	5,00	25,00
	Total	10		
PLASMA	KONTROL	5	5,00	25,00
	KONTRASEPS	5	6,00	30,00
	Total	10		
FIBROBLAS	KONTROL	5	5,20	26,00
	KONTRASEPS	5	5,80	29,00
	Total	10		

a. MINGGU = 4

Test Statistics^{b,c}

	NETROFIL	LIMFOSIT	PLASMA	FIBROBLAS
Mann-Whitney U	10,000	10,000	10,000	11,000
Wilcoxon W	25,000	25,000	25,000	26,000
Z	-,655	-,548	-,655	-,329
Asymp. Sig. (2-tailed)	,513	,584	,513	,742
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,690 ^a	,690 ^a	,690 ^a	,841 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KELOMPOK

c. MINGGU = 4

Mann-Whitney Test

MINGGU : 8

Ranks^a

KELOMPOK	N	Mean Rank	Sum of Ranks
NETROFIL KONTROL	5	5,40	27,00
KONTRASEPS	5	5,60	28,00
Total	10		
LIMFOSIT KONTROL	5	5,50	27,50
KONTRASEPS	5	5,50	27,50
Total	10		
PLASMA KONTROL	5	5,00	25,00
KONTRASEPS	5	6,00	30,00
Total	10		
FIBROBLAS KONTROL	5	5,80	29,00
KONTRASEPS	5	5,20	26,00
Total	10		

a. MINGGU = 8

Test Statistics^{b,c}

	NETROFIL	LIMFOSIT	PLASMA	FIBROBLAS
Mann-Whitney U	12,000	12,500	10,000	11,000
Wilcoxon W	27,000	27,500	25,000	26,000
Z	-,120	,000	-,655	-,346
Asymp. Sig. (2-tailed)	,905	1,000	,513	,729
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 ^a	1,000 ^a	,690 ^a	,841 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: KELOMPOK

c. MINGGU = 8

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA