



LAPORAN PENELITIAN DOSEN MUDA
TAHUN ANGGARAN 2005

**PENGARUH ANTI ESTROGEN TERHADAP TINGKAH LAKU
BIRAHU, BERAT UTERUS DAN JUMLAH FOLIKEL YANG
BERKEMBANG PADA TIKUS**

Oleh:

Drh. Hermin Ratnani, M.Kes.

Drh. Budi Utomo, M.Si.

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional,
Sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Pekerjaan Penelitian
dan Pengabdian kepada Masyarakat
Nomor : 036/SPPP/PP-PM/DP3M/IV/2005
Nomor Urut : 35

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

November, 2005

**IDENTITAS DAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN
DOSEN MUDA**

- | | | |
|---|---|--|
| 1. a. Judul Penelitian | : | Pengaruh Anti-estrogen Terhadap Tingkah Laku Birahi, Berat Uterus dan Jumlah Folikel yang Berkembang Pada Tikus. |
| b. Bidang Ilmu | : | Pertanian |
| c. Kategori Penelitian | : | Kategori I |
| 2. Ketua Peneliti | | |
| a. Nama Lengkap dan Gelar | : | Hermin Ratnani, M.Kes drh. |
| b. Jenis Kelamin | : | Perempuan |
| c. Golongan Pangkat dan NIP | : | IIIb/Penata /131869679 |
| d. Jabatan Fungsional | : | Lektor Madya |
| e. Jabatan Struktural | : | Staf Pengajar Fak. Kedokteran Hewan Unair |
| f. Fakultas/Jurusan
Kebidanan | : | Kedokteran Hewan /Reproduksi dan |
| g. Pusat Penelitian | : | Lembaga Penelitian Unair |
| 3. Jumlah Anggota Peneliti | : | 1 orang |
| a. Nama Anggota Peneliti | : | Budi Utomo, M.Si, drh. |
| 4. Lokasi Penelitian | : | Lab. Kemajiran Fak. Kedok. Hewan Unair
Kampus C Mulyorejo Surabaya |
| 5. Kerja sama dengan Instansi lain | : | Tidak ada |
| 6. Lama Penelitian | : | 4 bulan sejak penelitian diterima |
| 7. Biaya yang diperlukan | : | Rp. 6.000.000,- |
| 8. Jika biaya juga didapat dari sumber
Lain, sebutkan nama sumber dan
jumlahnya | : | Tidak ada |

Mengetahui
Dekan Fak. Kedokteran Hewan
Universitas Airlangga




Prof. Dr. Ismudiono, MS, drh.
NIP. 130 687 297

Surabaya, 5 November 2005
Ketua Peneliti



Hermin Ratnani, Mkes, drh.
NIP. 131 869 679

Ketua Lembaga Penelitian & Pengabdian Masyarakat
Universitas Airlangga



Prof. Dr. H. Sarmanu, MS, drh.
NIP. 130 701 125

RINGKASAN

PENGARUH ANTI-ESTROGEN TERHADAP TINGKAH LAKU BIRAHIL, BERAT UTERUS DAN JUMLAH FOLIKEL YANG BERKEMBANG PADA TIKUS

Hermin Ratnani dan Budi Utomo

Bagian Reproduksi Veteriner Universitas Airlangga Surabaya
Kampus C Jl. Mulyorejo Surabaya 60115, Telp. 031-5992785

Sebagian besar gangguan reproduksi pada ternak betina disebabkan oleh factor hormonal. Apabila hal itu terjadi, maka gangguan reproduksi baik pada tingkat infertilitas sampai dengan sterilitas dapat terjadi pada hewan tersebut. Salah satu diantara gangguan hormonal tersebut adalah pemakaian hormon estrogen yang berlebihan dan dalam jangka panjang dapat menyebabkan terbentuknya anti-estrogen yang berdampak negatif terhadap system hormonal dalam tubuh. Dampak yang timbul yaitu hewan tidak dapat birahi (estrus) normal serta masa kawin diperpanjang.

Secara normal sel telur yang telah dibuahi maupun belum dibuahi akan bergerak menuju tuba falopii. Kecepatan pergerakan sel telur dari tuba falopii menuju uterus sangat tergantung pada kadar hormon estrogen dalam darah. Hal ini terjadi pada induk betina yang birahi atau segera setelah birahi.

Selama ini penggunaan anti-estrogen *Tamoxifen* menyebabkan menurunnya konsumsi pakan, berat badan dan kandungan lemak serta lambatnya pertumbuhan. Disamping itu pemberian anti-estrogen dapat menghambat kontraksi dinding uterus, sehingga mempersulit pertemuan sel sperma dengan sel telur pada tuba falopii. Diketahui pula bahwa anti-estrogen mempunyai aksi sentral di otak dan perifer untuk mempengaruhi perilaku seksual dan keseimbangan energi serta menghambat steroid penggerak birahi.

Anti-estrogen bekerja secara antagonis terhadap estrogen steroid yaitu mengurangi efek dari estrogen steroid pada keseimbangan energi dan perilaku birahi pada tikus betina dewasa.

Tujuan yang ingin diketahui dalam penelitian ini adalah : mengetahui pengaruh pemberian anti-estrogen *Tamoxifen* terhadap tingkah laku birahi, jumlah folikel dominan yang berkembang dan berat uterus.

Penelitian dilakukan di laboratorium Ilmu Kemajiran FKH unair. Tikus diinjeksi *Tamoxifen* dengan berbagai dosis yaitu perlakuan 1 (150 µg/hari), perlakuan 2 (200 µg/hari) dan perlakuan 3 (250 µg/hari) selama 2 minggu dengan interval pemberian 3 hari serta kelompok kontrol tanpa perlakuan sebagai pembanding. Kemudian diamati jumlah tikus yang birahi dengan menggunakan pejantan pemacek dan pemeriksaan ulas vagina, setelah itu dibedah untuk dilihat jumlah folikel dominan yang berkembang dan ditimbang berat uterusnya. Data yang diperoleh dianalisa dengan uji Anava dan dilanjutkan dengan uji BNT.

Hasil penelitian : Pengaruh pemberian *Tamoxifen* selama 15 hari dengan interval pemberian 3 hari terhadap jumlah tikus yang birahi pada kontrol 8 (20%), dosis 150 µg 7 (17,5%), 200 µg 4 (10%) dan 250 µg 3 (7,5%). Jumlah folikel dominan yang berkembang pada kontrol ($7,0 \pm 1,18$); dosis 150 µg ($6,7 \pm 1,79$); 200 µg ($4,0 \pm 1,27$) dan 250 µg ($3,0 \pm 1,27$). Berat uterus kontrol ($411,90 \pm 5,21$); dosis 150 µg ($408,70 \pm 3,49$); 200 µg ($406,40 \pm 4,54$) dan 250 µg ($380,30 \pm 14,62$).

Kesimpulan : Pengaruh pemberian *Tamoxifen* terhadap jumlah tikus betina yang birahi yaitu makin tinggi dosisnya makin sedikit jumlah tikus yang birahi, jumlah folikel dominan yang berkembang pada pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) dosis 200 µg dan 250 µg terjadi penurunan, sedangkan penurunan berat uterus terjadi pada pemberian *Tamoxifen* dosis 250 µg.

Disarankan penggunaan dosis yang lebih tepat agar penggunaannya lebih efektif dan efek samping lebih kecil. Perlu dilakukan pemberian pada hewan lain: kambing, domba, kelinci dsb.

SUMMARY

Anti-estrogen (Tamoxifen) have been known to decrease feed consumption, body weight, fat reserve and growth inhibition. The other influence of Tamoxifen include to inhibit uterus contraction, sexual behaviour and have been done antagonist to steroidal estrogen.

The aim of this research was to investigate effect of anti-estrogen (Tamoxifen) on the oestrus behaviour, rate of dominant follicle and weight of the uterus. Forty mature female rats divided into 4 groups as serial. Each female rats in groups control, 1, 2 and 3 was injected subcutaneously with 0,1 ml PBS (Phosphat Buffer Saline) control, Tamoxifen 150 µg, 200 µg, 250 µg every three days for two weeks. The data was analyzed by Anava, continued by HSD 5%.

Means of oestrus were 8 (20%) control, 7 (17,5%) 150 µg, 4 (10%) 200 µg, 3 (7,5%) 250 µg. Means of dominant follicle were $7,0 \pm 1,18$ (control); $6,7 \pm 1,79$ (150 µg); $4,0 \pm 1,27$ (200 µg); $3,0 \pm 1,27$ (250 µg). Means of uterus weight $411,90 \pm 5,21$ (control); $408,70 \pm 3,49$ (150 µg); $406,40 \pm 4,54$ (200 µg); $380,36 \pm 14,62$ (250 µg).

The result of this research showed that the biggest effect of anti-estrogen (Tamoxifen) on decreasing oestrus behaviour and means of dominant follicle showed by the dose of 200 µg and 250 µg. The biggest effect on decreasing uterus weight showed by the dose 250 µg.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan berkah dan rahmatNya sehingga penulisan laporan penelitian ini dapat selesai tepat waktu.

Terima kasih yang sebesar-besarnya kami tujukan kepada Rektor Universitas Airlangga, Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Airlangga dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk melakukan penelitian dengan dana DP3M-DM (Departemen Pendidikan Nasional) Universitas Airlangga tahun 2005.

Kepada para sejawat anggota peneliti kami ucapkan terima kasih atas kerjasamanya dalam membantu kelancaran proses penelitian ini.

Kami sadari bahwa penulisan ini masih perlu disempurnakan, oleh karena itu masukan yang sangat berguna demi perbaikan penulisan penelitian ini sangat kami harapkan. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi kita semuanya.

Surabaya, November 2005

Peneliti

DAFTAR ISI

	Halaman
IDENTITAS DAN PENGESAHAN.....	ii
RINGKASAN DAN SUMMARY.....	iii
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2. Rumusan Masalah	2
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Reproduksi Hewan Betina	3
2.2. Estrogen	5
2.3. Anti Estrogen (<i>Tamoxifen</i>)	8
BAB 3. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	
3.1. Tujuan Penelitian	11
3.2. Manfaat Penelitian	11
3.3. Hipotesis Penelitian	12
BAB 4. METODE PENELITIAN.	13
BAB 5. HASIL DAN PEMBAHASAN.	15
BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN	20
DAFTAR PUSTAKA.....	21
LAMPIRAN.....	23

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1. Rata-rata jumlah tikus yang menunjukkan birahi setelah injeksi <i>Tamoxifen</i>	15
Tabel 5.2. Rata-rata jumlah folikel dominan pada ovarium tikus setelah Injeksi <i>Tamoxifen</i>	16
Tabel 5.3. Rata-rata berat uterus tikus setelah injeksi <i>Tamoxifen</i>	18

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
LAMPIRAN 1. Prosentase jumlah tikus yang birahi dan tidak birahi	23
LAMPIRAN 2. Uji Anava dan Uji Beda Terkecil (BNT) jumlah folikel dominan.....	24
LAMPIRAN 3. Uji Anava dan Uji Beda Terkecil (BNT) berat uterus	25

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Sebagian besar gangguan reproduksi pada ternak betina disebabkan oleh faktor hormonal. Bila hal ini terjadi, maka gangguan reproduksi baik pada tingkat infertilitas sampai dengan sterilitas dapat terjadi pada hewan tersebut. Salah satunya adalah pemakaian hormon estrogen yang berlebihan dan terlalu lama, maka didalam tubuh hewan tersebut akan terbentuk hormon anti-estrogen yang berdampak negatif terhadap sistem hormonal tubuh (Hafez, 2003). Salah satu dampak yang timbul yaitu hewan tidak menampakkan gejala birahi (estrus) yang normal serta masa kawin yang diperpanjang.

Secara normal, sel telur yang telah dibuahi maupun yang belum dibuahi akan bergerak menuju tuba falopii (Nalbandov, 1998). Kecepatan pergerakan sel telur dari tuba falopii menuju uterus sangat tergantung pada kadar estrogen dalam darah. Hal ini terjadi pada induk betina yang birahi atau segera setelah birahi. Penelitian yang dilakukan Rubin and Barfield (1994) menunjukkan bahwa pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) mempengaruhi gejala birahi (estrus) pada saat diberikan secara teratur pada tikus betina. Disamping itu pemberian anti-estrogen menyebabkan menurunnya konsumsi pakan, berat badan dan kandungan lemak, serta lambatnya pertumbuhan.

Fungsi lain dari estrogen adalah membantu kontraksi dinding uterus, sehingga dapat mempercepat bertemunya sel sperma dengan sel ovum di bagian ampula tuba falopii. Sedangkan pemberian anti-estrogen dapat menghambat kontraksi dinding uterus, sehingga menyulitkan bertemunya sel sperma dengan sel

ovum pada tuba falopii. Penelitian lain yang dilakukan oleh Wade and Powers (1996) menunjukkan bahwa pemberian anti-estrogen dapat mempengaruhi hipotalamus di otak dalam pengendalian siklus estrus dan keseimbangan energi.

Teori bahwa anti-estrogen mempunyai aksi sentral di otak dan perifer untuk mempengaruhi perilaku seksual dan keseimbangan energi telah dilakukan oleh Meisel *et al* (1997). Dalam teori tersebut dijelaskan bahwa anti-estrogen nonsteroidal mempunyai peran penting dalam menghambat steroid penggerak estrus. Disamping itu seuyawa ini berperan aktif dalam keseimbangan energi serta bekerja secara antagonis terhadap estrogen steroid. Kenyataan ini didukung pula oleh penelitian George and Bradley (1996) yang mengatakan bahwa anti-estrogen (*Tamoxifen*) dapat mengurangi efek dari estrogen steroid pada keseimbangan energi dan perilaku estrus pada tikus betina dewasa.

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, dalam penelitian ini perlu mengetahui pengaruh dari *Tamoxifen* sebagai anti esterogen pada hewan coba tikus.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas maka, dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah pemberian anti-estrogen dapat menurunkan birahi pada tikus ?
2. Apakah pemberian anti-estrogen dapat menurunkan jumlah folikel dominan pada tikus ?
3. Apakah pemberian anti-estrogen dapat menurunkan berat uterus pada tikus ?

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Reproduksi Hewan Betina

Sistem reproduksi hewan betina terdiri dari : alat kelamin primer yaitu ovarium dan alat kelamin sekunder yang meliputi infundibulum, oviduk atau tuba falopii, dan uterus. Uterus terbagi menjadi kornua uteri, korpus uteri, serviks uteri serta vagina. Alat kelamin luar yaitu vulva terdiri dari klitoris, labia mayor dan labia minor (Partodihardjo, 1987).

Pada mencit, uterus memiliki dua buah serviks, dua buah kornua uteri yang terpisah secara sempurna dan tanpa korpus uteri . Uterus tipe ini biasa disebut uterus tipe dupleks (Hardjopranojoto, 1995). Dinding uterus terdiri dari lapisan membran mukosa atau endometrium, lapisan otot polos intermedian atau miometrium dan lapisan serosa pada bagian luar atau perimetrium (Frandsen, 1992).

Siklus birahi adalah perubahan-perubahan yang teratur pada sistem reproduksi hewan betina, sedangkan birahi adalah suatu keadaan dimana hewan betina bersedia menerima pejantan untuk kopulasi. Jarak antara birahi satu dengan birahi berikutnya disebut satu siklus birahi. Pada saat birahi terjadi perubahan-perubahan pada epitel vagina, folikel ovarium, lapisan endometrium dan miometrium dari uterus maupun tingkah laku hewan betina (Hafez, 2003 ; Partodihardjo, 1987).

Tikus mempunyai siklus reproduksi poliestrus, artinya dalam satu tahun mengalami beberapa kali siklus birahi. Siklus birahi pada Tikus dan mencit berlangsung 4 – 5 hari, waktu siklus birahi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor

seperti cahaya, suhu dan status nutrisi (Hafez, 2003; Partodihardjo, 1987; Smith J. B., 1988).

Berdasarkan perubahan yang terjadi pada epitel vagina dan gejala klinis yang ditimbulkan maka siklus birahi dibagi menjadi 4 fase yaitu : *proestrus*, *estrus*, *metestrus* dan *diestrus* (Toelihere, 1985).

Proestrus merupakan fase persiapan yang menandakan mulainya masa birahi. Pada fase ini terjadi pertumbuhan folikel, dibawah pengaruh hormon gonadotropin yaitu FSH dan LH. Folikel yang sedang tumbuh menghasilkan cairan folikel yang mengandung estrogen. Pada sediaan ulas vagina tampak sel-sel kecil dengan inti bulat. Fase ini berlangsung selama 12 jam (Smith J.B., 1988 ; Toelihere, 1985)

Estrus fase ini ditandai dengan kesiapan dan keinginan hewan betina untuk melakukan kopulasi dengan pejantan. Pada fase ini perkembangan folikel sudah maksimal dan matang (folikel *de Graaf*), yang mengandung ovum siap untuk diovasikan. Pada sediaan ulas vagina terlihat sel epitel yang mengalami kornifikasi (penandukan), inti piknotik atau tanpa inti. Fase ini berlangsung kurang lebih 12 jam (Hafez, 2003; Partodihardjo, 1987, Smith J.B., 1988).

Metestrus adalah fase yang terjadi setelah estrus selesai. Korpus luteum tumbuh dari sisa-sisa folikel *de Graaf* yang pecah setelah melepaskan ovum dibawah pengaruh LH (*Luteinizing Hormon*) dan LTH (*Luteotropic Hormon*) dari hipofisa anterior. Kadar estrogen menurun bersamaan dengan meningkatnya progesteron yang dihasiikan oleh korpus luteum (Partodihardjo, 1987).

Metestrus 1 pada tikus biasanya ditandai dengan hewan betina tidak bersedia menerima pejantan untuk kopulasi. Sediaan ulas vagina menunjukkan sel-sel kornifikasi yang berbeda dengan stadium 2, karena biasanya ada sumbat air mani

menggumpal dalam vagina (apabila hewan telah kawin). Fase ini berlangsung selama 15 jam (Smith J.B., 1988).

Metestrus II pada tikus, ulas vagina tampak sel-sel kornifikasi dan mulai tampak adanya leukosit. Fase ini berlangsung kurang lebih 6 jam (Smith J.B., 1988).

Diestrus adalah fase terakhir yang paling lama dari siklus birahi. Dalam fase ini korpus luteum berkembang dengan sempurna dan menghasilkan progesteron, uterus siap untuk menerima, memberi makan embrio dan pembentukan plasenta apabila terjadi pembuahan. Keadaan ini tetap bertahan selama hewan bunting dan korpus luteum tetap bertahan selama kebuntingan. Bila tidak terjadi pembuahan korpus luteum akan diregresi oleh prostaglandin yang dihasilkan endometrium uterus, sehingga kadar progesteron akan turun dan mulai siklus birahi berikutnya. Pada tikus sediaan ulas vagina terlihat sel-sel epitel dan leukosit. Fase ini berlangsung kurang lebih 57 – 60 jam (Hafez, 2003; Partodihardjo, 1987; Smith J.B., 1988; Toelihere, 1982).

2.2. Estrogen

Estrogen adalah hormon steroid kelamin, karena mempunyai struktur kimia berinti steroid dan secara fisiologik sebagian besar diproduksi oleh kelenjar endokrin sistem reproduksi. Fungsi utamanya adalah berhubungan erat dengan fungsi alat kelamin primer dan sekunder pada wanita. Pada pria hormon ini tidak sebanyak pada wanita (Suherman 1995).

Fungsi estrogen pada organ reproduksi adalah menyebabkan dinding tube falopii dan fimbriae bergerak lebih aktif. Pada uterus estrogen menyebabkan kontraksi dari miometrium, meningkatkan suplai darah, pertumbuhan kelenjar dan

mukosa uterus. Pada saat menjelang estrus dan estrus menjelang menyebabkan relaksasi serviks. Pada vulva estrogen menyebabkan kebengkakan karena adanya pembendungan aliran darah, berwarna merah karena suplai darah meningkat dan hangat karena terjadi peningkatan suhu pada daerah sekitarnya (Hafez, 2003).

Mekanisme kerja hormon estrogen : reseptor estrogen berupa protein di jaringan target yaitu di saluran reproduksi wanita, kelenjar hipofisa dan hipotalamus. Estrogen terikat dengan afinitas tinggi pada reseptor protein di sitoplasma. Setelah mengalami modifikasi, kompleks reseptor estrogen ditranslokasi ke inti sel dan berikatan dengan kromatin. Ikatan tersebut kemudian memacu sintesis mRNA dan protein lebih banyak, selanjutnya terjadi stimulasi sintesis protein oleh DNA (Suherman, 1995).

Preparat estrogen sintetis dan gabungannya dengan progesteron sering digunakan untuk mengobati gangguan ginekologi yaitu : gangguan menstruasi dan perdarahan. Gangguan menstruasi meliputi : gangguan ritmus yang sering (polimenorea), ritmus yang jarang (oligomenorea) dan ritmus tidak teratur (amenorea). Gangguan perdarahan yaitu : perdarahan sedikit (hipomenorea), perdarahan banyak (hipermenorea), perdarahan terlalu lama (menoragia), perdarahan bercak (spotting), perdarahan uterus disfungsi (PUD), endometriosis, dismenorea/algomenorea yaitu haid dengan rasa sakit yang hebat (Baziad, 1992). Estrogen juga dapat mencegah terjadinya osteoporosis bila terapi dimulai pada waktu dini (Suherman, 1995). Dilaporkan oleh Mustchler (1991), bahwa efek samping pemberian estrogen adalah rasa tegang pada payudara, kenaikan berat badan, mual, retensi natrium dengan pembentukan edema serta hiperpigmentasi kulit. Pada pemberian jangka panjang mengakibatkan atrofi ovarium.

Sebagai akibat penggunaan estrogen jangka lama, dilaporkan terdapat bukti-bukti bahwa pengaruhnya terhadap hiperplasi endometrium yang berat dapat menimbulkan karsinoma (sebagai pendahulu karsinoma) dan menyebabkan perdarahan abnormal (Norris, 198; Sherman and Brown, 1979 dan Silverberg, 1984).

Penggunaan estrogen dosis besar dalam jangka lama dapat menyebabkan otot uterus menjadi lunak dan hipertropi yang bersifat reversibel. Perubahan morfologi tersebut disebabkan oleh karena adanya perubahan biokimiawi dan enzimatik yang cukup kompleks akibat perubahan metabolisme endometrium (Suherman, 1995).

Peningkatan tebal dinding uterus dapat disebabkan adanya penambahan jumlah sel karena meningkatnya mitosis (hiperplasi) dan bertambah besarnya volume sel (hipertropi). Diketahui bahwa sel normal dalam tubuh yang memiliki respon terhadap hormon steroid juga mempunyai reseptor estrogen dan progesteron (Robbins dan Kumar, 1992).

Pada pemberian estrogen dosis 2,5 µg/hari (dibawah dosis untuk mencit) per oral selama 60 hari, terjadi proliferasi kelenjar dan mitosis sel stroma endometrium masih dalam batas normal, sehingga tebal dinding uterus mencit masih normal (tidak berbeda nyata secara statistik dengan kontrol). Estrogen dosis 5 µg/hari per oral (dosis yang sesuai untuk mencit) selama 60 hari terdapat peningkatan hiperplasi stroma endometrium, sehingga terjadi penebalan dinding uterus yang merupakan kelainan patologik dan dapat mengganggu fungsi uterus. Sedangkan dosis 7,5 µg/hari per oral selama 60 hari terjadi peningkatan jumlah dan perubahan bentuk kelenjar sangat hebat serta adanya peningkatan mitosis sel stroma endometrium sehingga penebalan dinding uterus sangat hebat yang merupakan kelainan patologik yang jelas (Prasetya, 1997).

Hipertropi dan hiperplasi dapat terjadi secara bersamaan sebagai jawaban terhadap stimulus yang sama pada jaringan yang memiliki kemampuan membelah seperti endometrium. Tampak jelas proliferasi sel otot polos uterus yang mengalami hiperplasi dan juga hipertropi sebagai jawaban atas stimulus hormon steroid (Robbins dan Kumar, 1992).

Mekanisme kerja hormon estrogen : reseptor estrogen berupa protein di jaringan target yaitu di saluran reproduksi wanita, kelenjar hipofisa dan hipotalamus. Estrogen terikat dengan afinitas tinggi pada reseptor protein di sitoplasma. Setelah mengalami modifikasi, kompleks reseptor estrogen ditranslokasi ke inti sel dan berikatan dengan kromatin. Ikatan tersebut kemudian memacu sintesis mRNA dan protein lebih banyak, selanjutnya terjadi stimulasi sintesis protein oleh DNA (Suherman, 1995).

2.3. Anti Estrogen (*Tamoxifen*)

Pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) dapat mengurangi efek dari estradiol pada keseimbangan energi dan perilaku estrus pada tikus. Disamping itu pemberian anti-estrogen dapat mempengaruhi aksi sentral di otak untuk memfasilitasi penerimaan seksual dan perilaku lain, terutama dalam menghambat steriodal pengertak birahi (George dan Bradley, 1996). *Tamoxifen* termasuk golongan obat yang dapat menghambat penggabungan estrogen dengan reseptornya (Suherman, 1995).

Pemberian *Tamoxifen* secara tunggal maupun kombinasi dengan progesteron tidak menunjukkan gejala birahi pada tikus (Gentry and Roy, 1996; Wakeling *et al* 1998). Selain itu anti-estrogen ini juga dapat menambah *lordosis latency* dan

memperpanjang masa kawin pada hamster. Pada hamster yang diberikan kombinasi antara estradiol benzoat dan *Tamoxifen* dapat memperpanjang masa kawin tetapi tidak mempengaruhi *latency*. Menurut Morin *et al* (1996) tingkah laku birahi pada hewan betina setelah pemberian anti-estrogen ditunjukkan dengan tidak adanya reseptivitas seksual yang ada pada daerah *flank* dan perigenital tikus betina tersebut. Hal ini ditandai adanya *latency* dengan *lordosis* dan postur *lordosis* yang dipersingkat.

Hormon non steroid anti-estrogen dalam bentuk *Tamoxifen* dapat menurunkan kandungan air dalam karkas dan lemak tetapi tidak pada berat kering lemak bebas (Wade, *et al.* 1994). Disamping itu pemberian *Tamoxifen* ini menyebabkan penurunan pertumbuhan badan secara linier serta penurunan berat uterus. Menurut Rubin *et al* (1994); Gentry *et al* (1996) pemberian *Tamoxifen* dapat mempengaruhi pertumbuhan berat badan, tingkah laku birahi, dan berat uterus tanpa berpengaruh pada efek estrogenik. Aksi anti-estrogen ini juga berpengaruh terhadap keseimbangan energi dan tingkah laku birahi lewat bagian neural dan non-neural.

Menurut Rubin *et al* (1994), pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) pada tikus dengan dosis 250 ug selama 4 hari dapat menginduksi aksi estradiol didalam otak dan pengurangan intake pakan yang dibutuhkan. Aksi antagonis tersebut yaitu komposisi berat badan, pertumbuhan linier, tingkah laku birahi dan berat uterus pada tikus. Hasil lain yang didapat yaitu bahwa anti-estrogen tidak bekerja secara langsung di otak tetapi dia bekerja secara disosiasi antara sentral dan periperal untuk mempengaruhi keseimbangan energi dan tingkah laku birahi.

Kenyataan bahwa pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) dapat memberikan efek terhadap pertumbuhan berat badan dan kandungan lemak dilakukan oleh Morin

et al (1996) yang mengatakan bahwa pemberian hormon steroid dari ovarium dapat bekerja diantara sentral dan peripheral untuk mempengaruhi keseimbangan energi. Beberapa peneliti memperkuat pemikiran tersebut yang mengatakan bahwa bagian sentral dan peripheral lainnya dari anti-estrogen dapat mempengaruhi pertumbuhan berat badan dan tingkah laku estrus lewat bagian diantara aksi neural dan non-neural (Zigmond and Mc Ewen, 1992).

BAB 3

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) terhadap tingkah laku birahi (jumlah tikus yang birahi).
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) terhadap jumlah folikel dominan pada tikus.
3. Untuk mengetahui pengaruh pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) terhadap berat uterus pada tikus.

3.2. MANFAAT PENELITIAN

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya pada penggunaan hormon estrogen yang terlalu lama dan sering yang berdampak terhadap resiko terjadinya karsinoma, perlu dipertimbangkan langkah antisipasinya dengan pemberian anti estrogen (*Tamoxifen*)

3.3. HIPOTESIS

Hipotesis yang akan diuji adalah :

1. Pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) pada induk tikus menurunkan jumlah tikus yang birahi.
2. Pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) pada induk tikus menurunkan jumlah folikel dominan yang berkembang
3. Pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) pada induk tikus menurunkan berat uterus

BAB 4

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap dengan hewan percobaan tikus betina dewasa sebanyak 40 ekor dan 10 ekor jantan sebagai pemacek.

Kandang yang dipakai adalah kotak plastik dengan ukuran 28 x 17 x 12.5 cm, kondisi cahaya yang terang dan temperatur 32°C. Semua tikus diberikan makan dan minum secara *ad libitum*.

Tikus percobaan diadaptasikan selama 2 minggu, kemudian tikus tersebut dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan sehingga tiap kelompok terdiri dari 10 ekor. Kelompok tersebut adalah sebagai berikut :

1. Kelompok kontrol : diinjeksi 0,1 ml PBS (*Phosphat Buffer Saline*)
2. Kelompok 1 : diinjeksi 150 µg *Tamoxifen*
3. Kelompok 2 : diinjeksi 200 µg *Tamoxifen*
4. Kelompok 3 : diinjeksi 250 µg *Tamoxifen*

Pemberian *Tamoxifen* secara sub cutan selama 15 hari dengan interval pemberian 3 hari, kemudian diamati birahinya dengan pejantan yang telah disiapkan. Tanda tikus birahi yaitu mau mengadakan kopulasi dengan pejantan yang ditandai adanya sumbat vagina (*vagina plug*). Tikus betina tersebut kemudian dilakukan pembedahan yaitu diambil alat kelaminnya. Parameter yang diamati adalah : birahi, jumlah folikel dominan dan berat uterus.

Analisa Data

Data yang diperoleh dianalisa dengan menggunakan uji Anava (F hitung) .Apabila terdapat perbedaan dilanjutkan dengan uji Beda NyataTerkecil (Uji BNT).

BAB 5

HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah dilakukan penelitian pengaruh pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) pada berbagai dosis terhadap tingkah laku birahi, jumlah folikel ovarium dan berat uterus pada tikus, diperoleh data seperti tersebut dibawah ini.

5.1. Jumlah Tikus Birahi

Rata-rata jumlah tikus birahi pada masing-masing Kelompok perlakuan setelah injeksi anti-estrogen (*Tamoxifen*) dapat dilihat pada tabel 5.1.

Tabel 5.1. Rata-rata jumlah tikus yang menunjukkan birahi setelah mendapatkan injeksi anti-estrogen (*Tamoxifen*)

KELOMPOK	Dosis Tamoxifen (μg)	Jumlah Tikus	
		Birahi	Tidak Birahi
Kontrol	0	8	2
Perlakuan 1	150	7	3
Perlakuan 2	200	4	6
Perlakuan 3	250	3	7

Dari tabel 5.1 terlihat bahwa rata-rata jumlah tikus yang birahi setelah pemberian *Tamoxifen* pada kelompok kontrol, perlakuan 1, perlakuan 2 dan perlakuan 3 (lampiran 1) masing-masing adalah 8 (20%), 7 (17,5%), 4 (10%) dan 3 (7,5%) sedangkan yang tidak birahi 2 (5%), 3 (7,5%), 6 (15%) dan 7 (17,5%).

Makin tinggi dosis *Tamoxifen* jumlah tikus yang birahi makin sedikit dan jumlah tikus yang tidak birahi makin banyak. Pada dosis 250 μg Jumlah tikus yang birahi pada paling sedikit, sedangkan yang tidak birahi paling besar.

Hasil penelitian ini sesuai dengan pendapat George dan Bradley, 1996 yaitu pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) dapat mengurangi efek dari estradiol pada perilaku estrus tikus. Disamping itu pemberian anti-estrogen dapat mempengaruhi aksi sentral di otak untuk memfasilitasi penerimaan seksual, terutama dalam menghambat steriodal penggertak birahi.

Menurut Rubin *et al* (1994), bahwa pemberian anti-estrogen dengan dosis 250 µg selama 4 hari mempunyai aksi antagonis terhadap tingkah laku birahi. Dalam penelitian ini pengamatan dilakukan terhadap jumlah tikus yang birahi yaitu dengan melihat tingkah laku birahi (bersedia dinaiki pejantan dan saling menaiki sesama betina) dan adanya *vaginal plug*.

Pada penelitian ini, pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) selama 15 hari dengan interval pemberian 3 hari dengan dosis 150 µg, 200 µg, 250 µg secara berturut-turut tampak jumlah tikus yang birahi makin sedikit. Sedangkan pada dosis 150 µg jumlah tikus yang birahi masih banyak yaitu 7 ekor.

5.2. Jumlah Folikel Dominan

Rata-rata jumlah folikel dominan setelah pemberian *Tamoxifen* pada masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 5.2 dibawah ini.

Tabel 5.2. Jumlah folikel dominan pada ovarium tikus setelah diberi injeksi *Tamoxifen*.

KELOMPOK	Dosis <i>Tamoxifen</i> (µg)	Jumlah Folikel (X ± SD)
Kontrol	0	7.0 ^a ± 1.18
Perlakuan 1	150	6.7 ^a ± 1.79
Perlakuan 2	200	4.0 ^b ± 1.27
Perlakuan 3	250	3.0 ^b ± 1.27

Rata-rata jumlah folikel dominan pada masing-masing kelompok kontrol ($7,0 \pm 1,18$), perlakuan 1 ($16,7 \pm 1,79$), perlakuan 2 ($4,0 \pm 1,27$) dan perlakuan 3 ($3,0 \pm 1,27$).

Setelah dilakukan uji statistik dengan Anava dan dilanjutkan dengan uji BNT (lampiran 2), maka antara kelompok kontrol dan perlakuan 1 tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,001$), demikian pula antara kelompok perlakuan 2 dan perlakuan 3 tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,001$). Sedangkan antara kelompok kontrol, perlakuan 1 dengan perlakuan 2, perlakuan 3 terdapat perbedaan sangat bermakna ($p < 0,001$).

Pengamatan terhadap jumlah folikel dominan berdasarkan ukuran folikel yang besar. Dari tabel 5.2 diatas tampak bahwa pada pemberian *Tamoxifen* dosis $200 \mu\text{g/hari}$ selama 15 hari dengan interval pemberian 3 hari sudah terjadi penurunan jumlah folikel dominan dan pada dosis $250 \mu\text{g/hari}$ menunjukkan jumlah folikel yang paling sedikit. Hal ini disebabkan karena pemberian anti estrogen *Tamoxifen* menghambat ikatan estrogen dengan reseptornya, sehingga folikel tidak mencapai tahap perkembangan menjadi folikel dominan.

Sejalan dengan hasil penelitian Wade dan Powers (1996), yang mengemukakan bahwa anti estrogen dapat mempengaruhi aktifitas hipotalamus dalam pengendalian siklus estrus. Penurunan jumlah folikel dominan pada penelitian ini, kemungkinan disebabkan hambatan pertumbuhan folikel akibat hambatan aktifitas hipotalamus dalam mensekresikan *Gonadotropin Releasing Hormon* sehingga terjadi pula hambatan sekresi hormon FSH oleh kelenjar hipofisa yang memacu perkembangan folikel menjadi folikel dominan

5.3. Berat Uterus

Rata-rata berat uterus tikus setelah pemberian *Tamoxifen* pada masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 5.2.

Tabel 5.3. Rata-rata berat uterus tikus setelah mendapatkan injeksi anti-estrogen (*Tamoxifen*)

KELOMPOK	Dosis <i>Tamoxifen</i> (μg)	Berat Uterus (mg) $\bar{X} \pm \text{SD}$
Kontrol	0	411,90 ^a \pm 5,21
Perlakuan 1	150	408,70 ^a \pm 3,49
Perlakuan 2	200	406,40 ^a \pm 4,54
Perlakuan 3	250	380,30 ^a \pm 14,62

Rata-rata berat uterus tikus pada kelompok kontrol (411,90 \pm 5.21), perlakuan 1 (408,70 \pm 3.49), perlakuan 2 (406,40 \pm 4.54) dan perlakuan 3 (380,30 \pm 14.62). Pada penelitian ini berat uterus paling kecil adalah kelompok perlakuan 3 dengan pemberian *Tamoxifen* dosis 250 μg .

Setelah dilakukan uji statistik dengan Anava dan dilanjutkan dengan uji BNT (lampiran 3) maka antar kelompok kontrol, perlakuan 1 dan perlakuan 2 tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,001$). Sedangkan antara kelompok kontrol, perlakuan 1, perlakuan 2 dengan perlakuan 3 terdapat perbedaan yang sangat bermakna ($p < 0,001$).

Penurunan berat uterus terjadi pada pemberian *Tamoxifen* dosis 250 $\mu\text{g}/\text{hari}$ selama 15 hari dengan interval pemberian 3 hari. Hal ini sesuai dengan pendapat Rubin *et al* (1994) bahwa, pemberian anti estrogen pada tikus dengan dosis 250 $\mu\text{g}/\text{hari}$ selama 4 hari dapat menginduksi aksi estradiol dalam otak sehingga terjadi aksi antagonis terhadap berat uterus.

Pada penggunaan estrogen dosis besar dapat terjadi hipertropi dan hiperplasi endometrium, hal ini terjadi sebagai jawaban atas stimulus hormon steroid (Robbins

dan Kumar, 1992; Suherman 1995). Menurut Prasetya (1997) bahwa penggunaan dosis 7,5 µg/hari per oral selama 60 hari yaitu dosis yang besar pada mencit terjadi peningkatan jumlah dan perubahan bentuk kelenjar sangat hebat serta adanya peningkatan mitosis sel stroma endometrium sehingga terjadi penebalan dinding uterus yang hebat.

Menurut Hardjopranto (1995), bahwa pengaruh sekresi estrogen pada uterus menyebabkan terjadinya hipertropi dan hiperplasi tenunan endometrium dan miometrium sehingga menyebabkan uterus bertambah berat karena adanya pembendungan air.

Pada penelitian ini penggunaa *Tamoxifen* sebagai anti estrogen mempunyai aksi antagonis dengan estrogen terutama pengaruhnya pada uterus sehingga pada penggunaan dosis terbesar yaitu pada perlakuan 3 (250 µg/hari) selama 15 hari dengan interval pemberian 3 hari terjadi penurunan berat uterus. Hal ini sesuai dengan pendapat Rubin *et al* (1994), bahwa penggunaan *Tamoxifen* pada tikus dengan dosis 250 µg/hari selama 4 hari dapat menginduksi aksi estradiol didalam otak yaitu aksi antagonis tersebut diantaranya terhadap berat uterus.

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian pengaruh pemberian anti-estrogen terhadap tingkah laku birahi, berat uterus dan jumlah folikel yang berkembang pada tikus adalah sebagai berikut :

1. Pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) selama 15 hari dengan interval pemberian 3 hari secara berturut-turut masing-masing pada dosis 150 μg , 200 μg dan 250 μg menunjukkan penurunan jumlah tikus yang birahi.
2. Pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) selama 15 hari dengan interval pemberian 3 hari pada dosis 200 μg dan 250 μg menyebabkan penurunan jumlah folikel dominan yang berkembang.
3. Pemberian anti-estrogen (*Tamoxifen*) selama 15 hari dengan interval pemberian 3 hari pada dosis 250 μg menyebabkan penurunan berat uterus.

6.2. Saran

Dari beberapa kesimpulan yang telah dikemukakan di atas, maka perlu beberapa saran sebagai berikut :

1. Diperlukan penelitian lanjutan untuk mengetahui dosis dan lama pemberian anti-estrogen yang lebih tepat sehingga lebih efektif dan efek samping lebih kecil.
2. Perlu dicoba pada hewan lain seperti kambing, domba, kelinci dsb.

DAFTAR PUSTAKA

- Baziad, A. 1993. Endokrinologi Ginekologi. Edisi 1. Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Manusia (KSERI) bekerja sama dengan Media Aesculapius. Jakarta.
- Frandsen, R. D 1992. Anatomi dan Fisiologi Ternak. Edisi IV. Diterjemahkan oleh Srigandono, B. dan K. Praseno. Fak. Peternakan Universitas Diponegoro. Gajah Mada University Press. Semarang. Hal. 870-876.
- Gentry, RT and EJ. Roy. 1996. Individual differences in estradiol- induced behaviors and in neural 3H estradiol uptake in rats. *Physiol. Behav.* 17: 195-200.
- George, N.W. and J.P. Bradley. 1996. *Tamoxifen* Antagonizes the Effects of Estradiol on Estrous Behavior and Energy Balance in Rats. *Department of Psychology and Neuroscience and Behavior Program. University of Massachusetts.* Pp. 406-447.
- Hafez, ESE. 2003. Reproduction in Farm Animals. WB. Saunder. Philadelphia. P. 20-107.
- Hardjopranjoto, S. 1995. Ilmu Kemajiran pada Ternak. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Airlangga. Surabaya. Hal. 44; 52-90; 94-106.
- Meisel, RL; GP Dohanich; BS Mc. Eween and DW Pfaff. 1997. Antagonism of Sexual Behavior in Female Rats by Ventromedial Hypothalamic Implants of Anti-estrogen. *Neuroendocrinology* 45 : 201-207.
- Morin, LP; JB Powers, and M. White. 1996. Effects of the Anti-estrogens (*tamoxifen*) on rat and hamster lordosis. *Horm. Behav.* 23 : 1001-1004.
- Mutschler, E. 1987. Dinamika Obat. Buku Ajar Farmakologi dan Toksikologi. Edisi 5. Penerbit ITB. Bandung.
- Nalbandov, AV. 1998. Fisiologi Reproduksi pada Mamalia dan Unggas. Terjemahan : K. Sunaryo. Edisi III. Universitas Indonesia. Jakarta. Hal. 110-318.
- Norris, H. J. 1983. Endometrial Hiperplasia and Carcinoma. Diagnostic Considerations. *Am. J. Surg. Pathol.* 7 : 839. Dalam Robbins, S. L. And V. Kumar. 1992.
- Partodihardjo, S. 1987. Ilmu Reproduksi Hewan. Mutiara. Jakarta. Hal. 273- 335.

- Prasetya, B. 1977. Pengaruh Pemberian Estrogen Jangka Lama Terhadap Tebal Dan Gambaran Histopatologik Dinding Uterus Mencit (*Mus musculus*). Hal. 33-37.
- Robbins, S. L. And V. Kumar. 1992. Buku Ajar Patologi I. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hal. 203-300.
- Robbins, S. L. And V. Kumar. 1992. Buku Ajar Patologi II. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hal. 372-387.
- Rubin, BS and RJ. Barfield. 1994. *Tamoxifen* mimics the effects of estradiol on food intake, body weight, and body composition in rats. *J. Physiol.* **264** : 154-173.
- Sherman, A. I. And S. Brown. 1979. The Precursor of Endometrial Carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* **135** : 947.
- Silverberg, S. G. 1984. New Aspect of Endometrial Carcinoma. *Clin. Obstet. Gynaecol.* **11** : 189.
- Suherman, S. K. 1995. Estrogen, Anti Estrogen, Progestin dan Kontrasepsi Hormonal. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Gaya Baru. Jakarta. Hal. 439-455.
- Smith, J. B. and Mangkoewidjojo. 1988. Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta. Hal. 38-39.
- Toelihere, M. R. 1985. Fisiologi Reproduksi Pada Ternak. Penerbit Angkasa. Bandung. Hal. 96-97; 180-184; 247-264.
- Wade, GN; JD Blaustein; JM Gray and JM Meredith. 1994. ICI 182,780: a pure antiestrogen that affects behaviors and energy balance in rats without acting in the brain. *Am. J. Physiol.* **265** : 1742-1766.
- Wade, GN and JB. Powers. 1996. Tamoxifen antagonizes the effects of estradiol on energy balance and estrous behavior in Rats. *Am. J. Physiol.* **265** : 246-267.
- Wakeling, AE; M. Dukes and J. Bowler. A potent specific antiestrogen with clinical potential. *Cancer. Res.* **51** : pure 3867-3873.
- Zigmond, RE and BS. McEwen. 1992. Selective retention of oestradiol by cell nuclei in specific brain regions of the ovariectomized. *J. Neuroche* **17** : 889-897.

LAMPIRAN 1. Prosentase Jumlah Tikus Yang Birahi dan Tidak Birahi

Perlakuan * Tikus Birahi Crosstabulation

			Tikus Birahi		Total
			Birahi	Tidak	
Perlakuan	Kontrol	Count	8	2	10
		Expected Count	5,5	4,5	10,0
		% within Perlakuan	80,0%	20,0%	100,0%
		% within Tikus Birahi	36,4%	11,1%	25,0%
		% of Total	20,0%	5,0%	25,0%
P1		Count	7	3	10
		Expected Count	5,5	4,5	10,0
		% within Perlakuan	70,0%	30,0%	100,0%
		% within Tikus Birahi	31,8%	16,7%	25,0%
		% of Total	17,5%	7,5%	25,0%
P2		Count	4	6	10
		Expected Count	5,5	4,5	10,0
		% within Perlakuan	40,0%	60,0%	100,0%
		% within Tikus Birahi	18,2%	33,3%	25,0%
		% of Total	10,0%	15,0%	25,0%
P3		Count	3	7	10
		Expected Count	5,5	4,5	10,0
		% within Perlakuan	30,0%	70,0%	100,0%
		% within Tikus Birahi	13,6%	38,9%	25,0%
		% of Total	7,5%	17,5%	25,0%
Total		Count	22	18	40
		Expected Count	22,0	18,0	40,0
		% within Perlakuan	55,0%	45,0%	100,0%
		% within Tikus Birahi	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	55,0%	45,0%	100,0%

LAMPIRAN 2. Uji Anava dan Uji BNT Jumlah Folikel Dominan

Descriptives

Berat Uterus

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
Kontrol	10	411,90	5,486	1,735	405	420
P1	10	408,80	3,521	1,114	404	415
P2	10	406,40	4,789	1,514	401	415
P3	10	380,30	15,413	4,874	350	401
Total	40	401,85	15,251	2,411	350	420

ANOVA

Berat Uterus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6344,100	3	2114,700	27,917	,000
Within Groups	2727,000	36	75,750		
Total	9071,100	39			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Berat Uterus

LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	P1	3,100	3,892	,431	-4,79	10,99
	P2	5,500	3,892	,166	-2,39	13,39
	P3	31,600*	3,892	,000	23,71	39,49
P1	Kontrol	-3,100	3,892	,431	-10,99	4,79
	P2	2,400	3,892	,541	-5,49	10,29
	P3	28,500*	3,892	,000	20,61	36,39
P2	Kontrol	-5,500	3,892	,166	-13,39	2,39
	P1	-2,400	3,892	,541	-10,29	5,49
	P3	26,100*	3,892	,000	18,21	33,99
P3	Kontrol	-31,600*	3,892	,000	-39,49	-23,71
	P1	-28,500*	3,892	,000	-36,39	-20,61
	P2	-26,100*	3,892	,000	-33,99	-18,21

*. The mean difference is significant at the .05 level.

LAMPIRAN 3. Uji Anava dan Uji BNT Berat Uterus

Descriptives

Folikel Dominan

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
Kontrol	10	7,00	1,247	,394	5	9
P1	10	6,70	1,889	,597	4	10
P2	10	4,00	1,333	,422	2	6
P3	10	3,20	1,317	,416	1	5
Total	40	5,23	2,190	,346	1	10

ANOVA

Folikel Dominan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	109,275	3	36,425	16,876	,000
Within Groups	77,700	36	2,158		
Total	186,975	39			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Folikel Dominan

LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	P1	,300	,657	,651	-1,03	1,63
	P2	3,000*	,657	,000	1,67	4,33
	P3	3,800*	,657	,000	2,47	5,13
P1	Kontrol	-,300	,657	,651	-1,63	1,03
	P2	2,700*	,657	,000	1,37	4,03
	P3	3,500*	,657	,000	2,17	4,83
P2	Kontrol	-3,000*	,657	,000	-4,33	-1,67
	P1	-2,700*	,657	,000	-4,03	-1,37
	P3	,800	,657	,231	-,53	2,13
P3	Kontrol	-3,800*	,657	,000	-5,13	-2,47
	P1	-3,500*	,657	,000	-4,83	-2,17
	P2	-,800	,657	,231	-2,13	,53

*. The mean difference is significant at the .05 level.