
PENGARUH PEMBERIAN ETINIL ESTRADIOL TERHADAP PERUBAHAN HISTOLOGI UTERUS TIKUS PUTIH *Rattus norvegicus*

Febrindah E. Tambalean¹, Joke L. Tombuku², Olvie S. Datu¹, Vlagia I. Paat¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Kristen Indonesia Tomohon

²Program Studi Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Kristen Indonesia Tomohon

³Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Sam Ratulangi Manado

*Penulis Korespondensi; ferbindahtambalean@gmail.com

Diterima : 2 Februari 2021; Disetujui: 25 April 2021

ABSTRAK

Peningkatan jumlah penduduk merupakan masalah yang mengkhawatirkan sehingga usaha untuk menekan jumlah penduduk dilakukan dengan pemakaian kontrasepsi, salah satunya adalah kontrasepsi oral. Salah satu komposisi kontrasepsi oral adalah hormon estrogen, dan yang sering digunakan ialah etinil estradiol. Hormon alami dari etinil estradiol ialah estradiol yang berasal dari ovarium. Pemberian etinil estradiol terhadap uterus menyebabkan perubahan aktivitas dan struktur uterus sehingga perlu dilakukan pengamatan secara langsung untuk melihat perubahan yang terjadi. Pengamatan ini harus dilakukan secara histologi tetapi karena tidak dapat dilakukan pada manusia maka diperlukan hewan uji sebagai model, yaitu hewan uji tikus putih.

Penelitian ini bertujuan untuk mengamati perubahan histologi efek estrogenik dari etinil estradiol pada uterus tikus putih. Hasil pengamatan pengaruh etinil estradiol secara langsung terhadap uterus tikus putih dapat memberikan informasi serta membantu pengembangan etinil estradiol sebagai kontrasepsi oral.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium. Dilakukan pembagian 2 kelompok, yaitu kelompok 1 adalah tikus tanpa pemberian etinil estradiol dan kelompok 2 adalah tikus dengan pemberian etinil estradiol, dengan jumlah keseluruhan tikus percobaan ialah 8 tikus

Pengaruh pemberian etinil estradiol terhadap uterus terlihat pada setiap fase siklus estrus tikus, walaupun terlihat sangat jelas pada kelenjar uterus di dua fase yakni fase estrus dan diestrus. Dalam pengamatan terlihat tidak ada peningkatan kelenjar uterus pada fase estrus, padahal kelenjar uterus pada fase ini sangat penting untuk pengeluaran zat yang dibutuhkan dalam kelangsungan dan perkembangan embrio, selain itu berfungsi dalam sintesis selaput lendir untuk transportasi sperma. Sedangkan terjadi peningkatan kelenjar uterus pada fase diestrus setelah pemberian etinil estradiol, padahal fase ini adalah fase istirahat tikus dan tidak ada aktivitas kelamin.

Kata Kunci : Etinil estradiol, Histologi, Uterus, *Rattus norvegicus*,

ABSTRACT

The increase in population is a worrying problem so that efforts to reduce the population are carried out by using contraceptives, one of which is oral contraceptives. One of the composition of oral contraceptives is the hormone estrogen, and ethinyl estradiol is often used. The natural hormone ethinyl estradiol is estradiol which comes from the ovaries. Giving ethinyl estradiol to the uterus causes changes in uterine activity and structure so that direct observation is necessary to see the changes that occur. This observation must be done histologically, but because it cannot be done in humans, a test animal is needed as a model, namely the white rat test animal.

This study aimed to observe the histological changes of the estrogenic effect of ethinyl estradiol in the uterus of white rats. The results of observing the direct effect of ethinyl estradiol on the uterus of white rats can provide information and help the development of ethinyl estradiol as an oral contraceptive.

This research is a laboratory experimental research. Divided into 2 groups, group 1 were rats without ethinyl estradiol and group 2 were rats with ethinyl estradiol, with a total of 8 rats. The effect of ethinyl estradiol on the uterus was seen in each phase of the rat estrus cycle, although it looks very clear. In the uterine gland in two phases, namely the estrous and diestrous phases. In the observation, it appears that there is no increase in the uterine gland in the estrous phase, even though the uterine gland in this phase is very important for the secretion of substances needed for the survival and development of the embryo, besides functioning in the synthesis of mucous membranes for sperm transport. Meanwhile, there is an increase in the uterine gland in the diestrus phase after giving ethinyl estradiol, even though this phase is the resting phase of rats and there is no sexual activity

Keywords : *Ethinyl estradiol, Histology, Uterus, Rattus norvegicus*

PENDAHULUAN

Peningkatan jumlah penduduk menjadi masalah yang menyeluruh, karena menyebabkan banyak tekanan pada bidang ekonomi, sosial dan sumber daya alam. Pada saat ini jumlah populasi dunia berada pada tingkat yang mengkhawatirkan dan merupakan penyebab utama kemiskinan. Pemerintah maupun organisasi kesehatan non pemerintah saat ini telah mencanangkan berbagai upaya untuk menekan peningkatan populasi di dunia [1].

Kontrasepsi adalah pencegahan kehamilan dengan menghambat sperma mencapai ovum matang atau dengan mencegah ovum yang dibuahi tertanam pada endometrium [1]. Salah satu kontrasepsi yang banyak digunakan adalah kontrasepsi oral. Kontrasepsi oral terdapat hormon estrogen, dan yang sering digunakan ialah etinil estradiol. Etinil estradiol merupakan hormon estrogen sintetik [2]. Hormon utama dari etinil estradiol ialah estradiol. Estradiol atau di kenal 17β -estradiol merupakan hormon estrogen primer yang asalnya dari ovarium [3]. Hormon estradiol bekerja pada hipotalamus dalam mensekresikan GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) [4,5].

Hormon etinil estradiol bekerja secara agonis pada reseptor estrogen α ($ER\alpha$) maupun reseptor estrogen β ($ER\beta$) [6].

Artinya etinil estradiol bekerja layaknya hormon estradiol pada siklus ovarium atau lebih di kenal siklus reproduksi manusia. Terjadinya perubahan hormon reproduksi menyebabkan terjadi perubahan struktur pada jaringan penyusun saluran reproduksi, seperti uterus [7]. Perubahan struktur dan jaringan tersebut berdampak pada kelangsungan aktivitas reproduksi serta fungsinya, karena hormon bekerja dalam fertilisasi ovum dan mempersiapkan sistem reproduksi wanita untuk kehamilan. Selain itu estrogen pada wanita mengatur banyak fungsi misalnya pematangan dan pemeliharaan keseluruhan sistem reproduksi wanita dan membentuk karakteristik seks sekunder wanita. Secara umum, kerja estrogen penting pada masa prakonsepsi, karena bekerja dalam pematangan dan pembebasan ovum, terutama untuk transport sperma [8].

Untuk mengamati secara langsung pengaruh pada reproduksi manusia, harus dilakukan pengamatan pada organ uterus agar dapat terlihat dengan jelas perubahan yang terjadi. Sehingga di perlukan pengamatan histologi uterus. Dengan pengamatan histologi maka dapat di lihat perubahan pada uterus seperti penebalan endometrium serta perubahan jaringan dan strukturnya. Karena

keterbatasan pengujian yang tidak dapat dilakukan pada manusia maka penelitian dilakukan pada tikus putih (*rattus norvegicus*) karena morfologi organ tubuhnya analog dengan organ manusia [9].

Pada manusia, siklus ovariumnya terdiri atas fase folikular dan fase luteal secara bergantian, fase folikular adalah ketika folikel matang sementara itu fase luteal adalah adanya korpus luteum. Siklus ini berlangsung secara bergantian selama 28 hari [8], sedangkan pada tikus putih siklus ovariumnya lebih dikenal dengan siklus estrus. Siklus estrus ini terbagi 4 fase yaitu fase proestrus, fase estrus, fase metestrus, dan fase diestrus, berlangsung selama 5 hari [10]. Setiap pergantian fase menunjukkan perubahan jaringan dan struktur pada uterus tikus, hal ini berhubungan dengan aktivitas reproduksi serta fungsi organ uterus tikus.

Berdasarkan uraian tersebut maka peneliti tertarik melakukan penelitian dengan judul “Pengaruh Pemberian Etinil Estradiol terhadap Perubahan Histologi Uterus Tikus Putih (*rattus norvegicus*)”.

METODE PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di laboratorium Kimia FMIPA Universitas Negeri Manado dan laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Manado. Waktu penelitian dimulai pada Bulan April sampai Juli 2016.

Alat dan Bahan Penelitian

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini ialah kaca preparat, penutup kaca, mikroskop, pipet Pasteur, kertas label, cotton bud, kamera, film, dispo 1cc, sonde lambung, bunsen, mikrotom, peralatan bedah dan papan bedah. Bahan yang digunakan ialah tikus putih betina dewasa berumur 3 bulan dengan bobot 200 gram, etinil estradiol, pewarna eosin, pewarna hematoksilin, pewarna giemza, aquades, NaCl fisiologis, olive oil,

formalin, metanol, eter, larutan fiksasi, xylol, parafin, entelan, asam fikrat, dan asetil glacial.

Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian experimental (percobaan) laboratorium. Jumlah keseluruhan tikus percobaan ialah 8 tikus. Tikus putih dewasa berumur 3 bulan dengan bobot 200 gram. Tikus dibagi ke dalam 2 kelompok, yaitu kelompok 1 tanpa perlakuan (Normal) dan kelompok ke 2 di berikan perlakuan etinil estradiol dosis 1µg/tikus/hari. Masing-masing kelompok terdiri atas 4 tikus, dimana satu ekor tikus untuk satu fase siklus estrus.

Prosedur Penelitian

Penelitian dilakukan dengan 3 tahapan, yaitu uji apusan vagina tikus putih, pemberian etinil estradiol dan histologi uterus tikus. Lakukan aklimatisasi pada tikus selama 1 minggu sebelum digunakan. Tikus yang telah diaklimatisasi dilanjutkan dengan uji apusan vagina untuk mengetahui siklus estrus hewan percobaan. Uji apusan vagina dilakukan selama 60 hari untuk mendapatkan pemetaan siklus estrus tikus yang tepat dan teratur. Tikus yang memiliki siklus estrus teratur yaitu selama 5 hari dilanjutkan untuk pemberian etinil estradiol.

Pemberian etinil estradiol dilakukan selama 5 hari pada tikus yang memiliki keteraturan siklus estrus, kemudian pada hari terakhir pemberian, tikus putih dikorbankan untuk diambil bagian uterusnya. Organ uterus tersebut digunakan untuk pengamatan histologi.

Uji Apusan Vagina Tikus Putih :

Pembuatan apusan vagina tikus menggunakan alat berupa cotton bud. Cotton bud dimasukkan ke dalam NaCl fisiologis setelah itu di masukkan ke dalam vagina tikus dan lakukan apusan vagina secara perlahan.

Oleskan cotton bud pada kaca preparat dengan tipis dan dilanjutkan dengan fiksasi menggunakan metanol selama 10 menit. Lakukan pewarnaan kaca preparat dengan giemza selama 10 menit kemudian kaca preparat dapat diamati pada mikroskop.

Histologi Uterus Tikus Putih :

Metode yang digunakan dalam pembuatan preparat ialah metode parafin [11] dengan beberapa modifikasi waktu. Uterus di ambil pada tikus putih yang telah selesai di berikan perlakuan dan telah di korbakan. Tahapan histologi uterus tikus sebagai berikut :

- a. Tikus dibedah dan diambil bagian uterus.
- b. Perendaman jaringan dalam larutan Fiksatif berjenis buoin minimal 24 jam (*fiksasi*).
- c. Pemotongan organ uterus dengan ukuran panjang \pm 5mm.
- d. Perendaman dalam alkohol 70% selama 24 jam (*washing*).
- e. Perendaman jaringan dalam alkohol 70%, 80%, 90%, dan 95% masing-masing selama 12 menit (*dehidrasi*).
- f. Perendaman jaringan dalam larutan alkohol absolute I, II dan III masing-masing selama 2 jam (*clearing*).
- g. Perendaman jaringan dalam larutan xylol I, II dan III masing-masing selama 30 menit (*clearing*).
- h. Pencetakan blok paraffin (*embedding paraffin*).
- i. Pencetakan blok parafin I, II dan III masing-masing selama 30 menit. Dicairkan dalam oven, suhu 70°C.
- j. Pembuatan tissu blok dan dibiarkan selama 24 jam dalam lemari es.
- k. Pemotongan blok paraffin menggunakan mikrotom dengan ketebalan 3 μ m.
- l. Penempelan irisan jaringan pada kaca objek.
- m. Perendaman jaringan dalam xylol I selama 5 menit (*deparafinasi*).
- n. Perendaman jaringan dalam xylol II dan III selama 3 menit (*deparafinasi*).
- o. Perendaman jaringan dalam alkohol absolute I, II dan III masing-masing selama 1 menit.
- p. Perendaman jaringan dalam alkohol 95%, 90%, 80% dan 70% masing-masing selama 1 menit (*rehidrasi*).
- q. Perendaman dalam air bersih selama 10 menit (*pewarnaan*).
- r. Perendaman jaringan dalam hematoksilin selama 5 menit.
- s. Pembilasan dengan air mengalir selama 1 menit.
- t. Perendaman jaringan dengan eosin selama 8 menit.
- u. Pembilasan dengan aquades selama 5 menit.
- v. Perendaman jaringan dalam alkohol 70%, 80%, 90% dan 95% selama 5 detik (*deparafinasi*).
- w. Perendaman jaringan dalam alkohol absolute I, II dan III selama 5 detik (*deparafinasi*).
- x. Perendaman jaringan dalam xylol I, II dan II selama 5 detik (*clearing*).
- y. Penutupan jaringan dengan pemberian entellen (perekat) secukupnya pada gelas objek dan ditutupi dengan gelas penutup (*mounting*).
- z. Preparat di amati di bawah mikroskop.

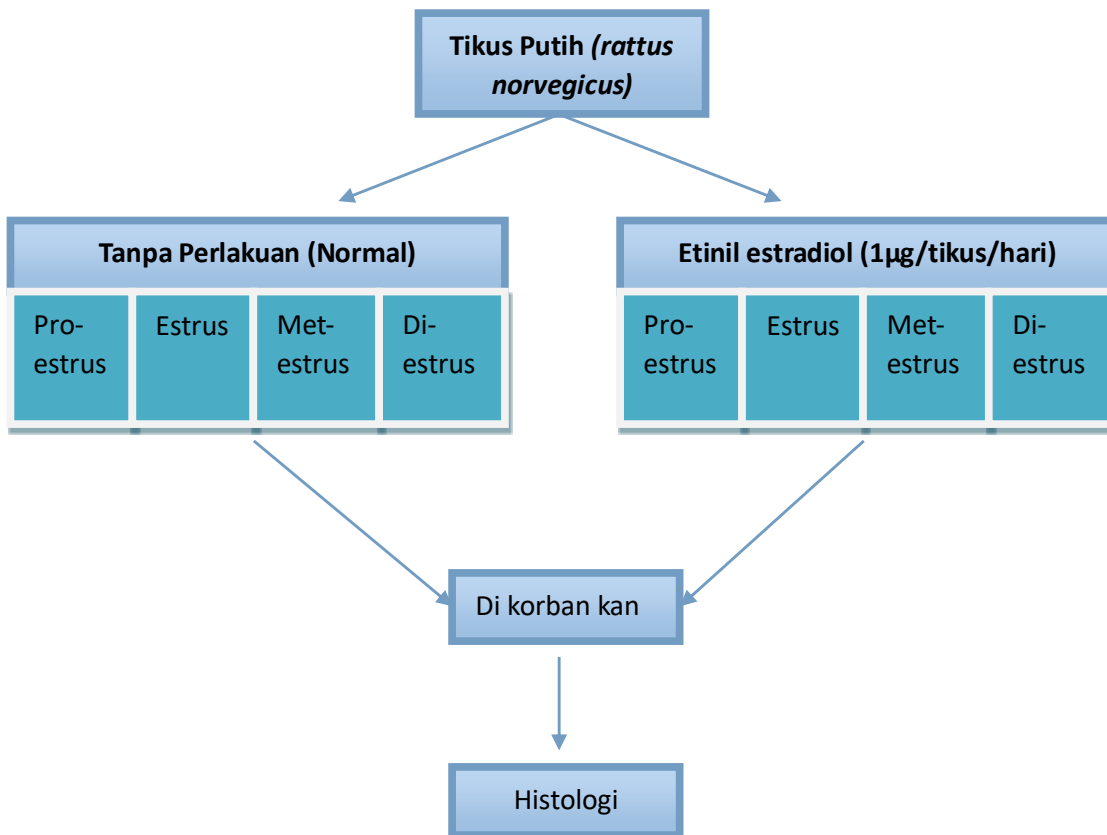
Variabel yang Diamati

Dalam pengamatan histologi, akan di lihat perubahan pada :

1. Penebalan Endometrium
2. Epitelium Endometrium
3. Kelenjar Uterus

Analisis Data

Data pengamatan di analisis secara deskriptif.



Bagan 1. Alur Kerja Histologi Uterus Tikus Putih

HASIL DAN PEMBAHASAN

Struktur anatomi dari uterus tikus putih tergolong sama dengan anatomi manusia, tetapi fase reproduksi berbeda. Pada tikus di kenal dengan istilah siklus estrus, fungsi utama dari estrogen pada siklus estrus adalah untuk merangsang proliferasi sel dan jaringan organ kelamin yang berkaitan dengan reproduksi. Estradiol bertanggung-jawab atas timbulnya sifat-sifat kelamin. Hormon ini menyebabkan timbulnya estrus, merangsang kontraksi uterus. Susunan sarat pusat adalah target lain dari estrogen yang akan memodulasi sekresi LH dan FSH melalui sistem hipotalamus-hipofisis hewan jantan dan betina [12]. Estradiol merupakan

hormon alami dari etinil estradiol [3]. Efektivitas estrogenik etinil estradiol pada tikus putih dapat di amati melalui histologi uterus. Siklus estrus tikus terdiri dari 4 fase, yaitu fase proestrus, fase estrus, fase metestrus dan fase diestrus. Perubahan hormonal dalam tubuh dapat mempengaruhi siklus estrus ini [13]. Uterus pada tikus berupa tabung ganda, disebut tipe dupleks [14]. Dinding uterus secara histologis terdiri dari tiga lapisan utama, yaitu lapisan endometrium, miometrium dan perimetrium [15,16].

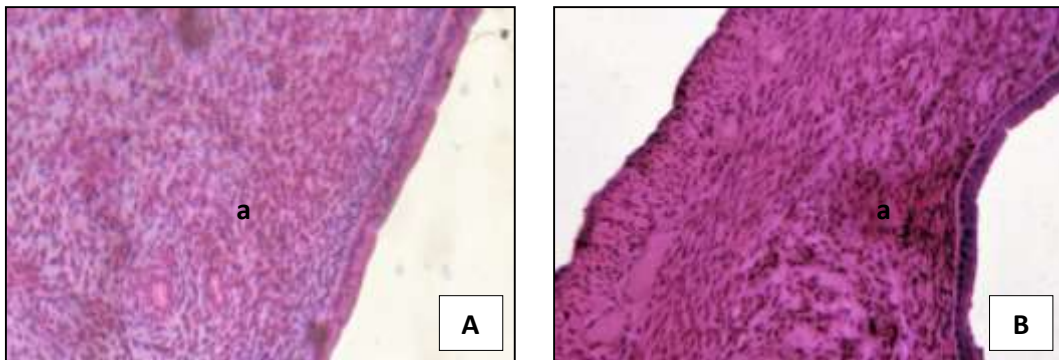
Endometrium tikus terdiri dari epitel kolumnar bersilia dan lapisan basal lamina propria. Lamina propria disusun oleh

jaringan pengikat longgar, serabut kolagen, fibroblas dan limposit ditemukan diantara jaringan [17]. Kelenjar uterus ditemukan pada lamina propria [18]. Miometrium terdiri dari otot polos yang tersusun sirkular di bagian dalam dan longitudinal di bagian luar. Perimetrium disusun oleh jaringan pengikat dan sejumlah pembuluh darah [19].

Pemberian etinil estradiol pada tikus putih harus menyesuaikan dengan siklus

estrus yang terdapat pada tikus. Pada tikus terdiri dari 4 fase utama, yaitu proestrus, estrus, metestrus dan diestrus [10]. Uterus tikus putih di sampling dan dilakukan tahapan histologi. Hasil histologi sebagai berikut :

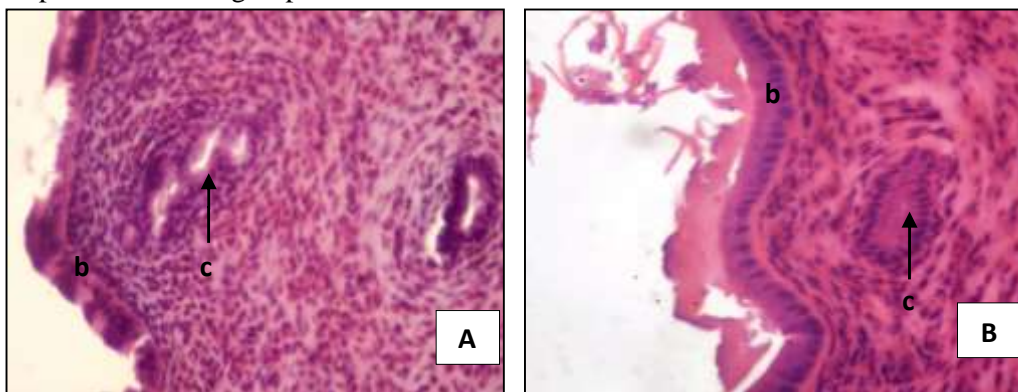
A. Histologi uterus pada fase proestrus tikus tanpa pemberian etinil estradiol dan pada tikus sesudah pemberian etinil estradiol



Gambar 1. A Gambaran histologi uterus tikus normal fase proestrus dengan perbesaran 100x
B Gambaran histologi uterus tikus pemberian etinil estradiol fase proestrus dengan perbesaran 100x
(a) Endometrium

Pada fase proestrus tanpa pemberian etinil estradiol terlihat bahwa endometriumpnya tebal. Sedangkan pada uterus dengan pemberian etinil

estradiol terlihat sangat jelas bahwa endometrium lebih tipis.



Gambar 2. A Gambaran histologi uterus tikus normal fase proestrus dengan perbesaran 400x
B Gambaran histologi uterus tikus perlakuan etinil estradiol fase proestrus dengan perbesaran 400x
(b) Epitelium, (c) Kelenjar Uterus

Pada perbesaran 400x terlihat jaringan epitelium berbentuk kolumnar bersilia dan memiliki cukup banyak kelenjar uterus. Setelah pemberian etinil estradiol jaringan epitel berubah menjadi epitel selapis kubus, tidak terlihat silia, epitel menjadi lebih tipis serta kelenjar uterus cukup banyak walaupun tidak sebanding dengan fase proestrus normal.

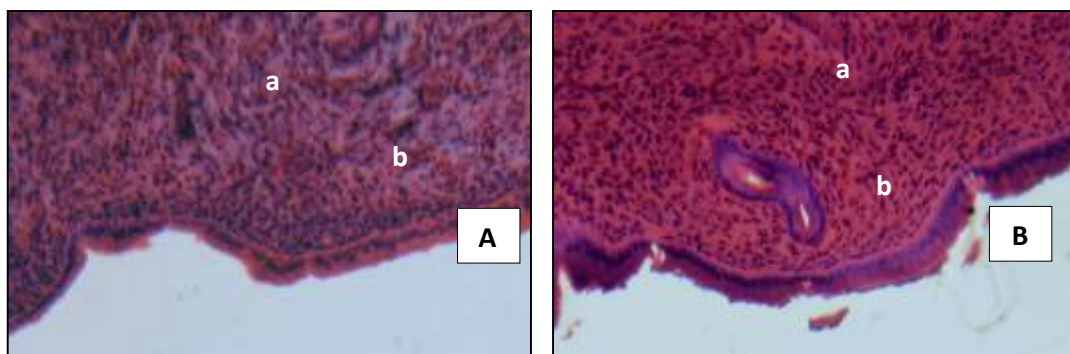
Fase proestrus merupakan fase persiapan dari siklus birahi, setiap jenis hewan betina yang berada dalam fase ini mulai menampilkan gejala birahi walaupun belum mau menerima pejantan untuk kopulasi. Biasanya berlangsung dalam waktu yang relatif pendek [20]. Fase ini berlangsung selama 12 jam [21]. Pada fase ini serviks mengalami relaksasi secara bertahan dan mucus yang di sekresikan tebal dan berlendir [22].

Pada pengamatan di temukan bahwa lapisan endometrium tikus setelah pemberian etinil estradiol fase proestrus sangat sempit dibandingkan dengan tikus normal. Penelitian sebelumnya menunjukkan daerah endometrium relatif tipis dan sel-sel penyusunnya tersusun

longgar, serta tebal epitel yang lebih tipis. Pada fase proestrus setelah pemberian etinil estradiol terlihat epitel selapis kubus dan tidak memiliki silia. [23]

Hal ini terjadi karena adanya pengelupasan dari lapisan mukosa epitel sehingga epitel silindris yang terdapat pada bagian atas terkikis, sehingga yang tertinggal adalah sel epitel di bagian basal yang berbentuk kubus. Terdapat juga beberapa bercak di lumen, setelah diperbesar ternyata bercak tersebut adalah jaringan epitel. Hal ini terjadi karena pelepasan dari bagian mukosa epitel, sehingga epitel menjadi lebih tipis. Sel-sel epitel di daerah endometrium terlihat mengalami lisis, terlihat adanya vaskularisasi jaringan, dimana epitel menempel di kelenjer sehingga lamina propria menjadi tipis [23]. Adanya perubahan struktur epitel ini bisa menyebabkan implantasi embrio tidak melekat erat sehingga bisa menyebabkan aborsi [24].

B. Histologi uterus pada fase estrus tikus tanpa pemberian etinil estradiol dan pada tikus sesudah pemberian etinil estradiol



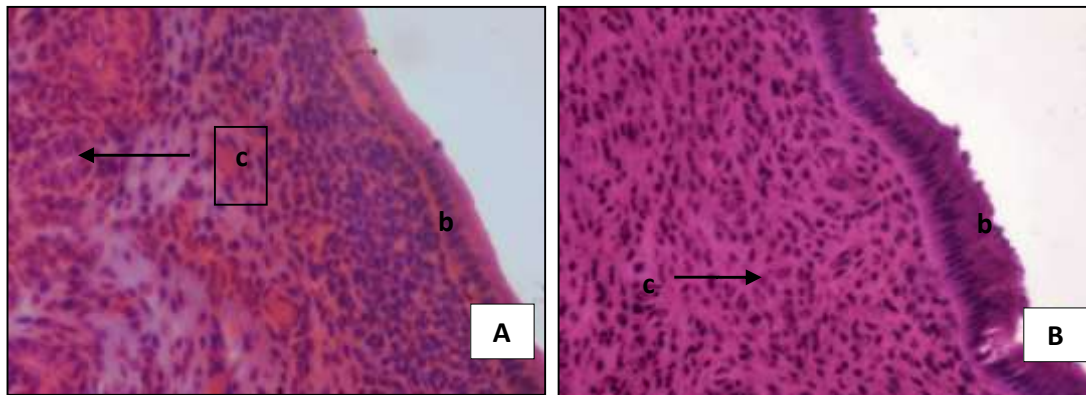
Gambar 3. A Gambaran histologi uterus tikus normal fase estrus dengan perbesaran 100x
B Gambaran histologi uterus tikus pemberian etinil estradiol fase estrus dengan perbesaran 100x
(a) Endometrium, (b) Epitelium

uterus pada fase estrus tanpa pemberian etinil estradiol terlihat endometrium tebal, dan

jaringan epitel kolumnar bersilia. Sedangkan pada uterus setelah pemberian etinil estradiol tidak

terlihat peningkatan tebal endometrium, walau pun begitu terlihat perbedaan jelas pada epitelium dimana jaringan epitelium menjadi selapis,

terlihat silia tetapi epitelium menjadi lebih tebal dibandingkan tebal epitelium fase estrus tanpa pemberian.



Gambar 4. A Gambaran histologi uterus tikus normal fase estrus perbesaran 400x
B Gambaran histologi uterus tikus perlakuan etinil estradiol fase estrus dengan perbesaran 400x
(b) Epitelium, (c) Kelenjar Uterus

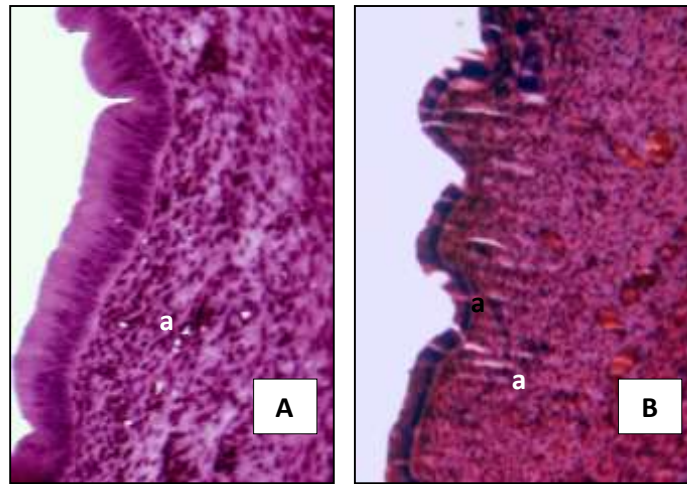
Perbedaan ketebalan epitelium dapat dilihat dengan jelas pada perbesaran 400x. Selain itu, jika dilihat pada perbesaran 400x maka akan terlihat jelas bahwa kelenjar uterus setelah pemberian etinil estradiol menjadi lebih sedikit dibandingkan dengan fase estrus normal.

Fase estrus merupakan fase yang ditandai dengan keinginan birahi dan penerimaan jantan [22]. Fase ini menunjukkan perubahan perilaku tikus [25]. Keadaan ini pada tikus berakhir 9 sampai 15 jam dan ditandai dengan aktifitas berlari-lari yang sangat tinggi [26]. Estrus merupakan fase yang terpenting karena hewan betina telah siap kopulasi. Perubahan yang terjadi ialah folikel yang telah mengalami pertumbuhan pada fase proestrus telah siap untuk di ovulasikan [20].

Pada fase estrus juga ditandai dengan penurunan kadar hormon estrogen [7]. Pengamatan terhadap penebalan endometrium pada fase estrus normal dengan fase estrus setelah pemberian etinil estradiol tidak terlihat perubahan tebal endometrium yang signifikan. Walaupun begitu terlihat proliferasi pada jaringan epitelium, dimana jaringan epitelium berubah menjadi selapis tetapi tetap terlihat adanya silia. Struktur jaringan tersebut dinamakan epitel kolumnar tinggi karena beberapa sel mempunyai silia, sisanya memiliki mikrovili di permukaan. Struktur epitel seperti ini berhubungan dengan fungsinya sebagai tempat implantasi bagi embrio [24].

Selain itu, tidak terlihat peningkatan kelenjar uterus pada pemberian etinil estradiol, yang seharusnya peningkatan kelenjar uterus merupakan perubahan yang paling mencolok ketika menjelang ovulasi, karena akan mempermudah lewatnya sperma melewati servikalis [27].

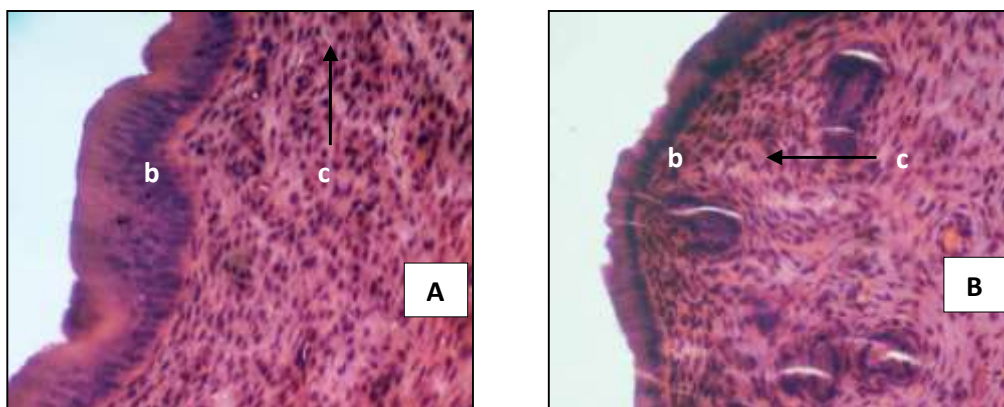
C. Histologi uterus pada fase metestrus tikus tanpa pemberian etinil estradiol dan pada tikus sesudah pemberian etinil estradiol



Gambar 5. A Gambaran histologi uterus tikus normal fase metestrus perbesaran 100x
B Gambaran histologi uterus tikus perlakuan etinil estradiol fase metestrus dengan perbesaran 100x
(a) Endometrium

Uterus pada fase metestrus tanpa pemberian etinil estradiol terlihat endometrium tebal dan memiliki cukup banyak kelenjar uterus. Sedangkan pada uterus dengan pemberian etinil

estradiol terlihat bahwa endometrium menjadi lebih tipis dan cukup banyak kelenjar uterus.



Gambar 6. A Gambaran histologi uterus tikus normal fase metestrus dengan perbesaran 400x
B Gambaran histologi uterus tikus perlakuan etinil estradiol fase metestrus dengan perbesaran 400x
(b) Epitelium, (c) Kelenjar Uterus

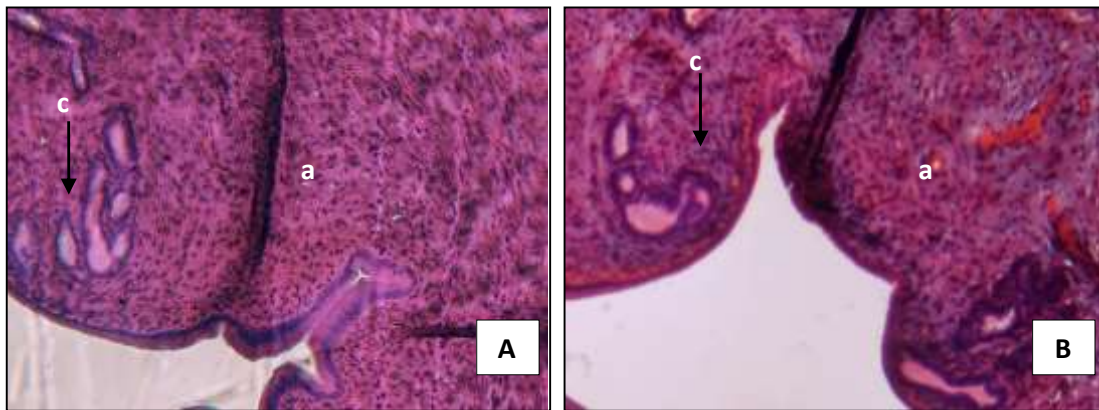
Pada perbesaran 400x terlihat dengan jelas jaringan epitelnya kolumnar bersilia. Selain itu epitelium berubah menjadi epitel selapis kubus, masih terlihat bersilia dan menjadi tipis.

Pada fase metestrus akan terjadi persiapan – persiapan untuk menerima dan memberi makan embrio. Struktur endometrium yang normal yaitu tebal dan memiliki kelenjar uterus akan sangat baik pada fase ini untuk pertumbuhan embrio, tetapi pengamatan menunjukkan endometrium menjadi lebih tipis sama seperti yang di alami

pada fase proestrus pemberian etinil estradiol. Padahal hormon estrogen menyebabkan endometrium tumbuh dan menebal sebagai persiapan rahim untuk kehamilan [23].

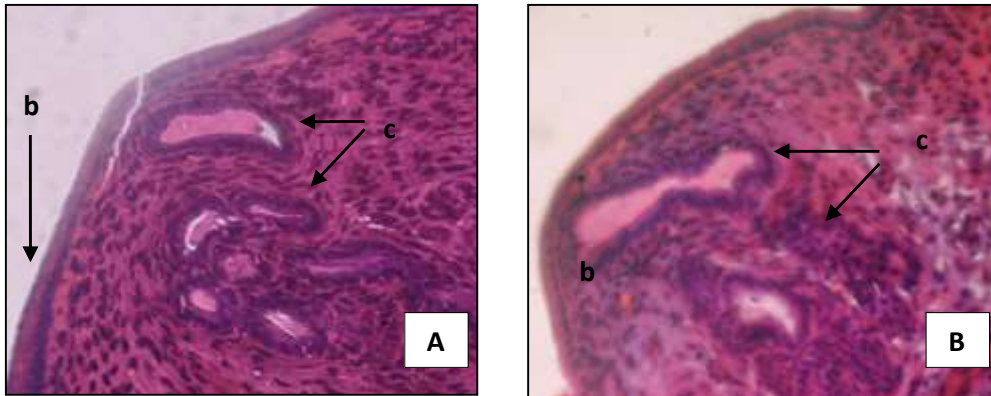
Selain perubahan endometrium terlihat tidak terjadi peningkatan kelenjar uterus dan epiteliumnya berubah menjadi selapis kubus bersilia serta lebih tipis, sama seperti yang terlihat pada fase estrus setelah pemberian etinil estradiol. Perubahan seperti ini berpengaruh terhadap kelangsungan embrio [24].

D. Histologi uterus pada fase diestrus tikus tanpa pemberian etinil estradiol dan pada tikus sesudah pemberian etinil estradiol



Gambar 7. A Gambaran histologi uterus tikus normal fase diestrus dengan perbesaran 100x
B Gambaran histologi uterus tikus perlakuan etinil estradiol fase diestrus dengan perbesaran 100x
(a) Endometrium, (c) Kelenjar Uterus

Uterus pada fase diestrus tanpa pemberian etinil estradiol terlihat bahwa endometrium tebal, dan kelenjar uterus terlihat cukup banyak. Sedangkan uterus pada pemberian etinil estradiol terlihat penebalan endometrium, pada kelenjar uterus terlihat bahwa terjadi peningkatan kelenjar uterus setelah pemberian etinil estradiol.



Gambar 8. A Gambaran histologi uterus tikus uterus tikus normal fase diestrus diestrus dengan perbesaran 400x
B Gambaran histologi uterus tikus uterus tikus perlakuan etinil estradiol fase diestrus diestrus dengan perbesaran 400x
(b) Epitelium, (c) Kelenjar Uterus

Pada perbesaran 400x fase diestrus tanpa pemberian terlihat jaringan epitelium berbentuk epitel selapis kubus dan terlihat silia, dan memiliki epitel yang cukup tebal. Pada fase diestrus setelah perlakuan tidak terlihat perbedaan yang jelas karena masih berbentuk epitel selapis kubus dengan silia serta tidak terlihat penebalan atau penipisan jaringan epitel yang jelas.

Permulaan fase diestrus korpus hemoragikum mengkerut karena di bawah lapisan hemoragikum ini tumbuh sel-sel kuning yang disebut luteum [20]. Dalam pengaruh hormon estrogen, endometrium akan terus-menerus tumbuh dan menebal yang lama-lama akan menjadi abnormal [23]. GnRH disekresi oleh hipotalamus dan berfungsi mengontrol siklus ovari dan uterus. GnRH menstimulasi pelepasan FSH dan LH dari pituitari anterior. Pertumbuhan folikel diinisiasi oleh FSH mana kala perkembangan lanjut folikel distimulasi oleh LH. Kedua-dua hormon FSH dan LH menstimulasi folikel ovari untuk mensekresi estrogen [28,29]

Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Sitasiwi (2005) bahwa pada fase diestrus terjadi peningkatan hormon estradiol.[7]

Adanya estrogen menyebabkan pembentukan kembali (proliferasi) dinding endometrium [29]. Berdasarkan hal tersebut hasil penelitian juga menunjukkan hal yang sama, yaitu fase diestrus setelah diberikan perlakuan etinil estradiol ditemukan lapisan endometrium menjadi lebih tebal daripada tikus normal tetapi, tidak terlihat perbedaan yang jelas untuk perubahan struktur dari epitelium.

Berdasarkan pengamatan terlihat sangat jelas pada kelenjar uterusnya karena terlihat peningkatan kelenjar uterus ketika pemberian etinil estradiol. Banyaknya kelenjar uterus seperti ini hanya terdapat pada fase estrus normal. Hal ini tidak sesuai dengan teori bahwa fase diestrus ditandai dengan tidak adanya kebuntingan, tidak adanya aktivitas kelamin, hewan menjadi tenang dan sering disebut sebagai fase istirahat. Sehingga seharusnya tidak diperlukan produksi kelenjar uterus yang banyak. Pengamatan histologi uterus tikus putih dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Pengamatan Histologi Uterus Tikus Putih

Fase Siklus Estrus Hasil Pengamatan	Proestrus		Estrus		Metestrus		Diestrus	
	N1	P1	N2	P2	N3	P3	N4	P4
Penebalan Endometrium	+++	++	+++	++	+++	++	++	++
Epitel Selapis Kubus	-	+++	-	+++	-	+++	+++	+++
Epitel Kolumnar	+++	-	+++	-	+++	-	-	-
Epitel Bersilia	+++	-	+++	+++	+++	+	+	+
Ketebalan Epitel	+++	++	++	+++	++	+	++	++
Banyaknya Kelenjar Uterus	++	++	+++	++	++	+	++	+++

Ket

:

+++	: Banyak/Tebal/Ada	N3	: Tikus metestrus tanpa perlakuan
++	: Cukup banyak/cukup tebal	N4	: Tikus diestrus tanpa perlakuan
+	: Tidak banyak/tidak tebal	P1	: Tikus proestrus perlakuan etinil estradiol
-	: Tidak ada	P2	: Tikus estrus perlakuan etinil estradiol
N1	: Tikus proestrus tanpa perlakuan	P3	: Tikus metestrus perlakuan etinil estradiol
N2	: Tikus estrus tanpa perlakuan	P4	: Tikus diestrus perlakuan etinil estradiol

Berdasarkan uraian tersebut hasil pengamatan menunjukkan bahwa histologi uterus yang diamati pada penebalan endometrium, jaringan epitelium dan kelenjar uterus setelah pemberian etinil estradiol terjadi perubahan pada setiap fase siklus estrus, walaupun perubahan tersebut terlihat sangat jelas pada kelenjar uterus di dua fase yaitu, fase estrus dan fase diestrus.

Histologi uterus pada fase estrus setelah pemberian etinil estradiol tidak ditemukan peningkatan kelenjar uterus sedangkan pada fase diestrus terlihat peningkatan kelenjar uterus. Kelenjar uterus pada fase estrus sangat penting untuk mensintesis atau transportasi dan mengeluarkan zat penting untuk kelangsungan hidup dan perkembangan embrio atau janin dan selaput ekstraembrionik terkait [30]. Sedangkan,

peningkatan kelenjar uterus pada fase diestrus tidak memiliki makna berarti karena fase ini disebut sebagai fase istirahat, tidak ada aktivitas kelamin [20].

KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan hasil penelitian dapat di simpulkan bahwa pemberian etinil estradiol sebagai hormon estrogen kontrasepsi oral pada uterus tikus putih menunjukkan perubahan struktur dan jaringan yang terlihat jelas pada setiap fase siklus estrus, terutama perubahan yang terjadi pada fase estrus dan fase diestrus.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Pallavi Sharma, Manjusha, Sudesh Rani, Hitesh Malhotra, Nitesh, Sandeep Deswal, Surender Singh. 2015. Antifertility potential of hydroalcoholic extract of Cordia dichotoma G Forst. leaves: A folklore medicine used by Meena community in Rajasthan state in India. Asian Pacific Journal of Reproduction. 4(2):100-105.
- [2] Guyton, A.C., dan J.E, Hall. 2008. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Penerbit EGC. Jakarta. hal. 324-332
- [3] Murray, R. K., D. K., Granner, dan V. W, Rodwell. 2009. Biokimia Harper. Edisi 27. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. hal. 547-578.
- [4] Burns, P.D. 2002. The Dairy Cow Heat Cycle. Colorado State University. <http://www.cvmb.colostate.edu/ilm/proinfo/cdn/2002/heat%20cyclesep02.pdf>. 15 november 2016.
- [5] Whittler, J.C. 2015. Reproductive Anatomy and Physiology of the Cow. Department of Animal Sciences. University of Missouri. <http://extension.missouri.edu/p/G>. 15 november 2016.
- [6] PubChem. 2015. Etinil estradiol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. 6 Februari 2016.
- [7] Sitasiwi, A.J. 2005. Hubungan Kadar Hormon Estradiol 17-β dan Tebal Endometrium Uterus Mencit (mus musculus l.) selama Satu Siklus Estrus. Buku BUNDIP. hal.38-45.
- [8] Lauralee,S. 2001. Fisiologi Manusia – dari Sel ke Sistem. Edisi 2. Penerbit EGC. Jakarta. hal. 840-890.
- [9] Malole MBM, Pramono CSU. 1989. Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium. Bogor: Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi Institut Pertanian Bogor. hal. 104-112.
- [10] Taylor, P. 1994. Practical Teratology. E-book WB Saunders. London. p. 7-20.
- [11] Rolef, R. 2015. Uji Efektivitas Antilithiasis Ekstrak Daun Sirsak (Annonamuricata L) Pada Tikus Putih (rattus norvegicus). Tesis. Universitas Negeri Manado. Tondano hal. 28.
- [12] Johnson, M.H, and Everitt, B.J. 1984. Essensial Reproduction. Ed. 3rd. E-book Blackwell Scientific Publication. Oxford. p. 425-456.
- [13] Akbar, B. 2010. Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas. Penerbit Adabia Press. Jakarta. hal. 10-12.
- [14] Partodiharjo, S. 1980. Ilmu reproduksi Hewan. Penerbit Mutiara Jakarta. hal. 192.
- [15] Burkit, H.G. B. Young and J.W. Heat. 1999. Wheathers Functional Histology.A text and Color Atlas. Ed.3rd. E-book Churchill Livingstone. Edinburg. p. 227-239.
- [16] Ozdemir, D. and O Atalar. 2009. Observations on the Morphology of the Uterus of the Porcupine (Hystrix cristata). E-book Veterinary Archiv. 79(4):379-384.
- [17] Gartner, L.P. and J.L. Hiatt. 1997. Color Textbook of Histology. E-book W.B. Saunders Co. USA. p. 256-278.
- [18] Saruhan, B.D, G. Ozbag, N. Ozdemir, and Y. Gumusalan. 2006. Comparative Effect Ovariectomy and Flutamin on Body Uterus Ovariectomized Rat Model. Journal Inonu Med. 13(4):221-226.
- [19] Dellmann, H.D. dan E.M. Brown. 1992. Buku Teks Histologi VeterinerI. Ed. 3rd. Penerbit UI. Jakarta. hal. 170-175.
- [20] Karlina, Yeni. 2003. Siklus Estrus dan Struktur Histologi Ovarium Tikus Putih (rats norvagicus) Setelah Pemberian Alprazolam. Skripsi. Universitas Sebelas Maret. Surakarta. hal. 20-35.

-
- [21] Hafez Abdel, IFM marai, AA, El-Darawany, A, Fadiel. 2007. Physiologic traits as affected by heat stress in sheep – a review. Journal Small Rumin Res. 71:1-12.
- [22] Toelihere, M.R. 1979. Fisiologi reproduksi pada Ternak. Penerbit Angkasa. Bandung. hal. 133-165.
- [23] Harlita, Probosari, R.M. dan Fatmawati, U. 2013. Pengaruh Ekstrak Kulit Biji Mete (Anacardium occidentale L) terhadap Struktur Uterus Tikus Albino. Prosiding Seminar Nasional Biodiversitas. hal. 186-191.
- [24] Anderson, D. and D.M. Conning.1988. Experimental Toxicology, The basic Issues: Assessing Chemical Injury to the Reproductive System. Journal The Universities Press (Belfast) Ltd, London. ISSN: 09603271.
- [25] Austin, C.R and R.V. Short. 1984. Hormonal Control of Reproduction. E-book Cambridge University Press. Cambridge. p. 115-152.
- [26] Turner, C.D. and J.T. Bagnara., 1988. Endokrinologi Umum Edisi Keenam. E-book Airlangga University Press. Surabaya. hal. 335-349.
- [27] Silverthorn. 2013. Fisiologi Manusia. Penerbit EGC , Y.. hal. 845-895.
- [28] Baziad A. 2003. Endokrinologi Ginekologi. Edisi ke 2. Penerbit Media Aesculapius. Jakarta. hal. 151-157 Anthony L. Mescher. 2007. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas. Ed.13th. E-book McGraw-Hill Lange. p. 449-478.
- [29] Ganong WF. 1994. Physiology of reproduction in women. In: DeCherney AH, Pernoll ML editors. Curr obstetric and gynecologic diagnosis & treatment. Ed 8th. E-book Connecticut Appleton and Lange. p.124-45.
- [30] Gray CA, F.F Bartol, B.J. Tarleton 2001. Developmental biology of uterine glands. Journal Biology Reproduction. 65(5):1311–1323.