

PERUBAHAN SEL EPITEL YANG TERJADI PADA PERMUKAAN MUKOSA BUKAL WANITA HAMIL

Ameta Primasari* dan Cynthia**

*Departemen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Sumatera Utara, Indonesia

**Program Studi Pendidikan Dokter gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Sumatera Utara, Indonesia Departemen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Sumatera Utara, Indonesia

Jl. Alumni No. 2 Kampus USU Medan 20155
Telp. 061 8216131, Fax. 061 8213421

Abstrak

Jaringan lunak rongga mulut dilindungi oleh mukosa yang merupakan lapisan epitel pada rongga mulut adalah *stratified squamous epithelium*. *Stratified squamous epithelium* terdiri atas epitel berkeratin dan epitel tidak berkeratin. Pada mukosa bukal terdapat sel epitel tidak berkeratin yang tersusun atas sel basal, sel intermediate dan sel superfisial. Selama masa kehamilan, peningkatan hormon estrogen 10 kali lipat dan progesteron 30 kali lipat. Perubahan hormonal ini mengakibatkan terjadinya proliferasi sel pada rongga mulut. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan jumlah sel, ukuran diameter nukleus-sitoplasma, dan ratio nukleus sitoplasma pada sel epitel mukosa bukal wanita hamil dan wanita tidak hamil. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan rancangan *cross sectional*. Pengambilan sampel berupa sel epitel yang dilakukan terhadap 66 sampel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah sel epitel didapat, langsung dibawa ke laboratorium Patologi Anatomi FK USU untuk dilakukan pewarnaan Haematoxilin-Eosin. Pemeriksaan mikroskopis untuk perhitungan jumlah rata-rata sel epitel, ukuran diameter nukleus-sitoplasma dan ratio nukleus sitoplasma yang dilihat dari 4 lapang pandang yang berbeda menggunakan mikroskop mikrograf. Hasil analisis uji *Mann Whitney U* menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada jumlah sel epitel wanita hamil dan wanita tidak hamil. Sedangkan pada diameter nukleus-sitoplasma dan ratio nukleus sitoplasma menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) antara wanita hamil dan wanita tidak hamil. Berdasarkan penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa jumlah sel superfisial, ukuran diameter nukleus sel epitel mukosa oral dan ratio nukleus sitoplasma pada wanita hamil lebih besar dibandingkan wanita tidak hamil namun demikian ukuran sitoplasma pada wanita hamil lebih kecil dibandingkan wanita tidak hamil.

Kata Kunci : wanita hamil, jumlah sel, diameter nukleus, diameter sitoplasma, ratio nukleus sitoplasma

PENDAHULUAN

Jaringan lunak rongga mulut dilindungi oleh mukosa yang merupakan lapisan terluar rongga mulut. Mukosa rongga mulut dilapisi oleh jaringan yang terdiri atas dua lapisan, yaitu epitel dan jaringan ikat. Lapisan epitel pada rongga mulut adalah *stratified squamous epithelium* yang terdiri atas sel-sel epitel yang melekat satu sama lain dan tersusun pada masing-masing lapisannya sedangkan jaringan ikat adalah lamina propria.^{1,2}

Stratified squamous epithelium terdiri dari epitel berkeratin dan epitel tidak berkeratin. Perbedaan antara mukosa berkeratin dan non-keratin adalah epitel mukosa yang berkeratin, inti selnya tidak tampak pada

permukaan. Berbeda halnya dengan non-keratin, sel-sel pada permukaan masih mempunyai inti sel.^{1,3}

Pada apusan bukal pasien terdapat sel-sel yang terdiri atas sel intermediate, sel superfisial, dan sel basal. Aktivitas proliferasi sel paling banyak terjadi pada sel intermediate dibandingkan sel superfisial maupun sel basal. Pada sel yang normal, proliferasi sel harus seimbang dengan kematian sel. Keseimbangan antara proliferasi sel dengan kematian sel yang dapat mempertahankan homeostatis.⁴

Pada wanita hamil, perkembangan normal kehamilan terdapat peningkatan sekresi hormon estrogen 10 kali lipat dan progesteron 30 kali lipat. Perubahan hormonal yang meningkat ini mengakibatkan adanya perubahan fisik lokal termasuk

rongga mulut.⁵ Masa kehamilan normal adalah 280 hari (40 minggu) dihitung dari hari pertama haid. Kehamilan terbagi atas trimester pertama (dari bulan pertama sampai bulan ketiga), trimester kedua (dari bulan keempat sampai bulan keenam), dan trimester ketiga (dari bulan ketujuh sampai bulan kesembilan). Kadar hormon estrogen dan progesteron mencapai puncak yang tinggi dan stabil pada bulan kelima, keenam dan sebelum parturisi.^{6,7}

Pada hormon estrogen yang tinggi, dilakukan apusan pada mukosa bukal pasien terdapat yang dominan sel intermediate dan sel superfisial dan meningkatkan mitosis serta maturasi, sementara pada hormon progesteron yang tinggi terdapat peningkatan jumlah sel epitel intermediate dan penurunan jumlah sel keratin. Hormon progesteron yang tinggi menstimulasi terjadinya atrofi sel keratin.⁸

Selama masa kehamilan, terjadi perubahan anatomis pada mukosa rongga mulut beriringan dengan berkembangnya embrio didalam tubuh ibu. Oleh karena itu, dokter gigi memiliki peran untuk menjaga kesehatan rongga mulut selama masa kehamilan dan mencegah manifestasi sistemik dan lokal. Beberapa teknik klinis menggunakan *screening* perubahan mukosa rongga mulut dan eksfoliatif sitologi untuk mengidentifikasi populasi yang beresiko tinggi.

Eksfoliatif sitologi merupakan teknik yang relatif sederhana, non-invasif, bebas resiko dan dapat diterima dengan baik oleh pasien. Dengan menggunakan metode *cytobrush* dan *cytomorphometric* meningkatkan potensial akurasi dari eksfoliatif sitologi. *Cytomorphometric* mengevaluasi beberapa parameter seperti diameter nukleus, diameter sitoplasma, dan ratio nukleus ke sitoplasma.^{9,10,11}

Eksfoliatif sitologi yang dilakukan oleh Donald dkk tahun 2013 pada sel mukosa bukal wanita menunjukkan bahwa nilai dari diameter nukleus, diameter sel, dan ratio perbandingan nukleus berhubungan dengan hormonal.¹² Penelitian yang dilakukan oleh Lee H.Y tahun 2005 menyatakan bahwa hormon estrogen mempengaruhi proliferasi dan menghambat apoptosis sel serviks tikus pada trimester kedua kehamilan. Pada mukosa bukal perempuan menstruasi yang memiliki kadar estrogen dan progesteron yang tinggi menunjukkan peningkatan jumlah sel intermediate.^{4,7}

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk melihat perubahan sel epitel yang terjadi pada permukaan mukosa bukal wanita hamil dengan menggunakan *cytobrush* dan *cytomorphometry*.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik melalui pendekatan *cross sectional* yang dilakukan pada wanita hamil dan wanita tidak hamil (dewasa muda). Jumlah keseluruhan sampel adalah 66 sampel dibagi menjadi 2 kelompok, 33 sampel wanita hamil dan 33 sampel wanita tidak hamil. Pengambilan sampel dilakukan berdasarkan kriteria sampel yang telah ditentukan. Kriteria

sampel adalah umur 21-30 tahun pada wanita hamil, trimester ke-II dan ke-III, memiliki mukosa rongga mulut yang normal dan OH yang baik.

Sampel diberikan mengenai lembar persetujuan penelitian (*informed consent*) setelah diberikan penjelasan mengenai prosedur penelitian. Kemudian, dilakukan pemeriksaan pada rongga mulut. Pasien diminta untuk berkumur-kumur untuk membersihkan debris pada rongga mulut setelah itu permukaan mukosa bukal dibersihkan dengan kapas.

Pengambilan sampel sel epitel pada mukosa bukal menggunakan metode *cytobrush* dan sel disapukan ke objek glass yang bersih dan kering. Setelah itu, objek glass difiksasi dengan alkohol 96% dan dilakukan pewarnaan menggunakan Haematoxilin-Eosin.

Sel diamati dengan membagi objek glass menjadi 4 bagian dimulai dari kiri atas ke kanan atas lalu turun sesuai dengan urutan untuk menghindari mengukur sel yang sama. Pada jumlah sel epitel difoto dengan menggunakan pembesaran 100x dan diameter sel difoto dengan menggunakan pembesaran 400x pada mikroskop mikrograf. Jumlah sel epitel dihitung pada inti selnya apabila terdapat sel yang bertumpuk maka hanya dihitung inti selnya saja. Untuk mengukur diameter nukleus dan diameter sitoplasma menggunakan *image analysis software Axiovision Rel 4.8*.

Ratio nukleus ke sitoplasma dihitung dengan formula :

$$\frac{\text{Diameter nukleus}}{\text{Diameter sitoplasma}}$$

Tiga puluh tiga dari masing-masing sampel diukur dan dianalisis dengan sistem SPSS 17.0 menggunakan uji *Mann Whitney Test* untuk melihat perbedaan yang signifikan.

HASIL

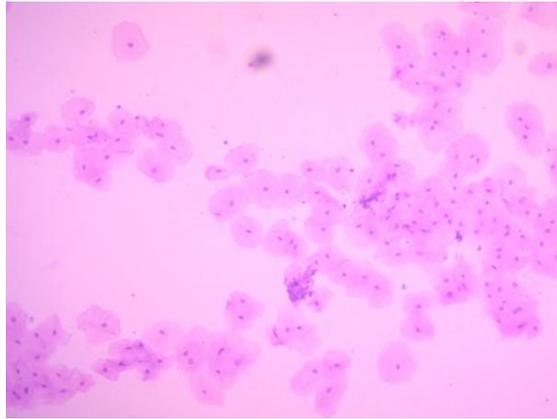
Data sel dianalisis secara statistik dengan tingkat kemaknaan ($p=0,05$). Uji analisis yang digunakan adalah uji *Mann Whitney Test* untuk melihat perbedaan jumlah sel, diameter nukleus-sitoplasma dan ratio nukleus sitoplasma.

Hasil foto diprint dengan Epson L 220 kemudian jumlah sel dihitung dari masing-masing bagian dan dijumlahkan. Sel yang dihitung hanya dengan melihat inti selnya, bila sel bertumpuk maka sel dapat dihitung dengan melihat inti yang tampak saja.

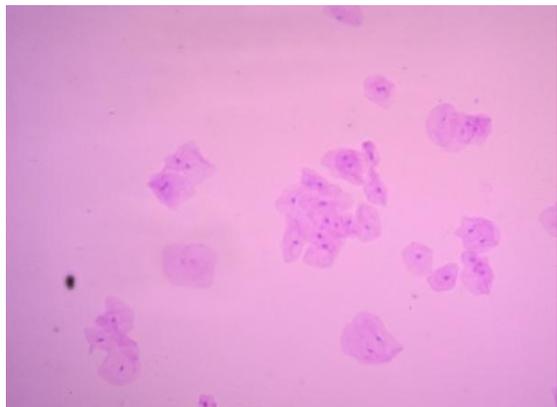
Tabel 1. Hasil uji *Mann Whitney* pada jumlah sel epitel

Kelompok	N	Mean	SD	Sig
Hamil	33	463,64	144,11	0,00*
Tidak Hamil	33	168,27	60,69	

Hasil analisis uji *Mann Whitney Test* menunjukkan terdapat perbedaan jumlah sel epitel yang signifikan antara kelompok wanita hamil dan wanita tidak hamil dengan nilai signifikansi $p=0,00$ ($p<0,05$).



Gambar 1. Jumlah sel epitel pada mukosa oral wanita hamil (x100)



Gambar 2. Jumlah sel epitel pada mukosa oral wanita tidak hamil (x100)

Pengukuran diameter sel dengan menarik dua garis pada daerah nukleus dan sitoplasma sehingga dapat hasil diameter melalui *image analysis system Axiovision Rel 4.8*.

Tabel 2. Hasil uji *Mann Whitney* pada diameter nukleus (µm)

Kelompok	N	Mean	SD	Sig
Hamil	33	12,57	5,09	0,07
Tidak Hamil	33	11,05	1,96	

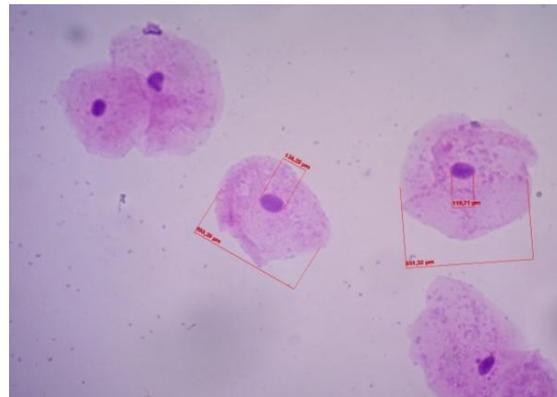
Hasil analisis uji *Mann Whitney Test* menunjukkan terdapat perbedaan ukuran diameter nukleus antara kelompok wanita hamil dan wanita tidak hamil namun tidak signifikan dengan nilai signifikansi yaitu $p=0,07$ ($p>0,05$).

Tabel 3. Hasil uji *Mann Whitney* pada diameter sitoplasma (µm)

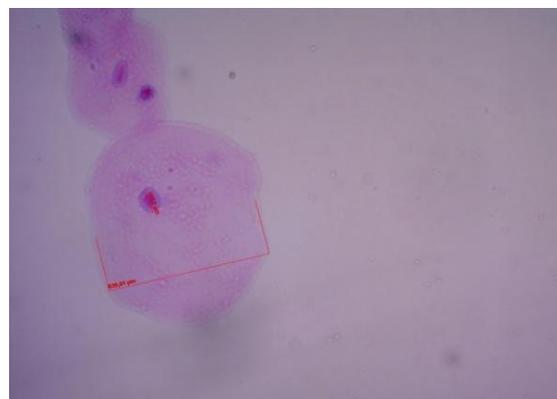
Kelompok	N	Mean	SD	Sig
Hamil	33	64,65	10,04	0,83
Tidak Hamil	33	68,09	20,95	

Hasil analisis uji *Mann Whitney Test* menunjukkan terdapat perbedaan ukuran diameter sitoplasma yang tidak signifikan antara kelompok wanita

hamil dan wanita tidak hamil dengan nilai signifikansi $p=0,83$ ($p>0,05$).



Gambar 3. Diameter nukleus sitoplasma pada wanita hamil (x400)



Gambar 4. Diameter nukleus sitoplasma pada wanita tidak hamil (x400)

Tabel 4. Hasil uji *Mann Whitney* pada ratio nukleus sitoplasma (µm)

Kelompok	N	Mean	SD	Sig
Hamil	33	0,186	0,090	0,728
Tidak Hamil	33	0,170	0,048	

Hasil analisis uji *Mann Whitney Test* menunjukkan terdapat perbedaan ratio nukleus sitoplasma yang tidak signifikan antara kelompok wanita hamil dan wanita tidak hamil dengan nilai signifikansi $p=0,728$ ($p>0,05$).

PEMBAHASAN

Eksfoliatif sitologi merupakan suatu metode pengambilan sel epitel pada permukaan mukosa rongga mulut yang terlepas secara fisiologis. Teknik eksfoliatif sitologi mudah, noninvasif dan biaya murah. Metode yang dipakai pada penelitian ini adalah *cytobrush* karena dapat mengambil sel epitel dengan baik dengan trauma yang minimal.¹³ Menurut Desmiana metode *cytobrush* mengambil sel epitel lebih baik dibandingkan dengan metode *scraping*.¹⁴

Hasil dari penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan jumlah sel epitel yang signifikan antara wanita

hamil dan wanita tidak hamil. Ini dapat disebabkan karena peningkatan level hormon estrogen dan progesteron di dalam darah sehingga menyebabkan terjadinya proliferasi sel.¹² Hofbauer tahun 1933 menyatakan bahwa selama kehamilan terjadi peningkatan proliferasi sel akibat pengaruh hormonal.¹⁵ Hormon estrogen mempengaruhi sitodiferensiasi dari stratified squamous epithelium melalui reseptor selular yang menghasilkan meningkatnya jumlah sel di dalam tubuh.¹²

Menurut Boorsma, P dkk tahun 1956 selama masa kehamilan, apabila dilakukan smear pada vagina maka terdapat aktivasi proliferasi sel dan pertumbuhan jumlah sel. Masa reproduktif kehamilan meningkat tinggi mencapai puncaknya sekitar pada hari ke-100. Selama periode ini plasenta menstimulasi corpus luteum untuk memproduksi jumlah hormon estrogen dan progesteron yang banyak sehingga pada smear pada vagina terdapat peningkatan jumlah sel intermediate dan sel superfisial.¹⁶

Cytomorphometry adalah metode eksfoliatif sitologi yang digunakan untuk menilai keakuratan parameter dari sel seperti diameter nukleus, diameter sitoplasma dan ratio nukleus sitoplasma. Ameta dkk tahun 2001 menyatakan parameter morfometrik dapat meningkatkan sensitivitas dari eksfoliatif sitologi untuk mendeteksi keganasan.¹⁷

Secara teoritis, pada sitologi vagina yang diambil selama kehamilan terdapat dominan sel intermediate dan sedikit sel superfisial. Dimana diameter nukleus pada sel intermediate lebih besar dibandingkan sel superfisial dan diameter sitoplasma pada sel intermediate lebih kecil daripada sel superfisial.¹⁸

Pada proses proliferasi sel aktif menunjukkan diameter nukleus semakin meningkat sedangkan diameter sitoplasma semakin menurun.¹⁹ Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan pada wanita hamil memiliki diameter nukleus yang lebih besar dan diameter sitoplasma yang lebih kecil. Sedangkan ratio nukleus sitoplasma pada wanita hamil lebih besar daripada wanita tidak hamil.

Penelitian yang dilakukan oleh Singh dkk tahun 2014 menyatakan bahwa peningkatan aktivitas sel ditandai dengan perubahan morfologi sel seperti hiperkromatin, pembesaran nukleus dan meningkatnya mitosis. Ukuran diameter nukleus yang meningkat dan diameter sitoplasma yang menurun merupakan dua perubahan morfologi yang terjadi selama proliferasi sel aktif. Peningkatan ukuran diameter nukleus berhubungan dengan meningkatnya jumlah *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang berfungsi sebagai replikasi sel. Sehingga, ratio nukleus sitoplasma semakin meningkat.²⁰

Penelitian mengenai diameter nukleus-sitoplasma dan ratio nukleus sitoplasma pada sel epitel mukosa bukal wanita hamil sebelumnya belum pernah dilakukan, namun dalam penelitian ini terdapat perubahan selain jumlah sel epitel yang meningkat pada wanita hamil yaitu terdapat perbedaan diameter nukleus-sitoplasma dan ratio nukleus sitoplasma pada kelompok wanita hamil dan wanita tidak hamil.

Pada penelitian ini, pengukuran morfometrik menggunakan *image analysis system axiovision rel 4.8* dimana tidak dapat secara akurat mendapat diameter sel

sehingga tidak dapat menunjukkan secara pasti ada perbedaan ukuran diameter antara wanita hamil dan wanita tidak hamil. Untuk meningkatkan keakuratan, lebih baik menggunakan *image analysis system image-pro insight* karena dapat secara tepat mengukur diameter sel.²¹

Sampel pada penelitian ini adalah wanita hamil berumur 21-30 tahun. Agar dapat mendapatkan gambaran sel epitel selama masa kehamilan yang disebabkan oleh pengaruh hormonal dapat mengamati lebih lanjut mengenai gambaran sel epitel dari mukosa oral wanita hamil dengan distribusi yang lebih luas.

Dapat disimpulkan bahwa terdapat lebih besar jumlah sel epitel, diameter nukleus dan ratio nukleus sitoplasma pada wanita hamil dibandingkan dengan wanita tidak hamil. Sedangkan diameter sitoplasma pada wanita hamil lebih kecil dibandingkan wanita tidak hamil.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jose M. Essentials of oral biology (oral anatomy, histology, physiology & embryology). New Dehli : CBS publisher, 2010: 96-105.
2. Nanci A. Ten cate's oral histology : Development, structure, and function. USA : Mosby Elsevier, 2008: 319-57.
3. Michael R, Joseph E, Guido B, Frank A. European Association of Urology. Oral mucosa harvest : an overview of anatomic and biologic considerations. USA : Elsevier publisher, 2007: 179-87.
4. Maidhof F, Hornstein OP. Autoradiographic study on some proliferative properties of human buccal mucosa. Arch Dermatol Res, 1979: 165-72.
5. Boutigny H, Laure M, Egea L, Badran Z, Boschini F, Delcourt E, et al. Oral infections and pregnancy : knowledge of gynecologists/obstetricians, midwives and dentists. J Oral Health Prev Dent 2016; 14:(1): 41-7.
6. Hasibuan S. Perawatan dan pemeliharaan kesehatan gigi-mulut pada masa kehamilan. Dentika Dent J 2004; 1-7.
7. Lee HY. Influence of blocking the actions of relaxin, estrogen, and progesterone on the rates of proliferation and apoptosis of cervical cells during rat pregnancy. Endocrinology, 2005: 53-72.
8. Main DMG, Ritchie GM. Cyclic changes in oral smears from young menstruating women. Br J Derm 1967; 79: 20-30.
9. Rezazadeh F, Falsafi N, Sarraf ZM, Shahbazi M. Oral mucosa disorder pregnant versus non-pregnant women. Dent J 2014; 2: 134-41.
10. Kaur M, Saxena S, Samantah YP, Chawla G, Yadav G. Usefulness of oral exfoliative cytology in dental practice. J Oral Health Comm Dent 2013; 7:(3): 161-5.
11. Patel P.V, Kumar S, Kumar V, Vidya G.D. Quantitative cytomorphometric analysis of exfoliated normal gingival cells. J Cytol 2011; 28:(2): 66-72.
12. Donald P, George R, Sriram G, Kavitha B, Sivapathasundharam B. Hormonal changes in

- exfoliated normal buccal mucosal cells. *J Cytol* 2013; 30(4): 252-6.
13. Segura IG, Secchi D, Carrice A, Ballero R, Arbelo D, Burgos A, et al. Exfoliative cytology as a tool for monitoring pre-malignant and malignant lesions based on combined stains and morphometry techniques. *J Oral Pathol Med* 2015; 44(3): 178-84.
 14. Desmiana D, Primasari A. Perbandingan metode cytobrush dengan scraping pada eksfoliatif sitologi mukosa normal rongga mulut. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara, 2013: 1-5.
 15. Hofbauer J, Baltimore MD. Epithelial proliferation in the cervix uteri during pregnancy and its clinical implications. *J Obst Gyn* 1933; 25(6): 779-91.
 16. Boorsma P. Vaginal smear examination in normal and pathological pregnancy. Franeker : Uitg, 1956: 173-87.
 17. Khoo S.P, Primasari A, Saub R. Nuclear and cellular volumetric alterations in oral lichen planus and lichenoid lesions : A histomorphometric study. *J Oral Sci* 2001; 43(3): 151-7.
 18. Eroschenko V. Difiore's atlas of histology with functional correlations. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 474-6.
 19. Cancado RP, Yurgel LS, Filho MS. Comparative analysis between the smoking habit frequency and the nucleolar organizer region associated protein in exfoliative cytology of smoker's normal buccal mucosa. *Tob Induc Dis* 2004; 2(1): 43-9.
 20. Singh M, Sircar K, Tandon A et al. The role of tobacco as an etiological agent for oral cancer: Cytomorphometrical analysis of the buccal mucosa in tobacco users. *J Dent Res* 2014; 11(6): 649-55.
 21. Palakurthy P, Kulkarni P, Nandan R. Cytological changes in normal oral mucosa of individuals with tobacco habits : a cytomorphometric study. *J Contemp Dent Pract* 2017; 18(8): 722-27.