



**PERBEDAAN ANGIOGENESIS PADA DENTAL GRANULOMA
DAN KISTA RADIKULER**

| | | |
|--------------------|---------------------|-------------|
| Agg'i | Hadiah Pembelian | Klass |
| Terima Tol : | 04 SEP 2007 | 6176 NUR |
| SKRIPSI Induk : | | P |
| KLASIR / PENYALINI | SELA | C.I |

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi syarat-syarat untuk menyelesaikan Program Studi Kedokteran Gigi (S1) dan mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi

Oleh

ELIS FARIDA NURYANA
NIM 011610101023

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS JEMBER

2007

PERSEMBAHAN

Dengan rasa syukur kupersembahkan karya tulis ini untuk:

- ❖ *Ayahanda H. Zainuri serta ibunda Hj. Isti'anah yang tiada henti memberikan kasih sayang, cinta dan doa tulus yang selalu mengalir bagaikan air surgawi yang tak pernah surut. Kebahagiaan ayah dan ibu adalah segalanya buat ananda. Ayah dan ibu adalah kebanggaan ananda dan semoga ananda tetap menjadi kebanggaan kalian.*
- ❖ *Adikku Ayu Ratna Safitri, derai canda, tawa serta doamu membuatku bersamangat dan bangkit untuk meraih keberhasilanku.*
- ❖ *Sahabatku drg. Muhammad Ali Syafa'at, perjuangan kita belum terhenti sampai disini.*
- ❖ *Agamaku, bangsa dan almamaterku tercinta*

MOTTO

Aku memperoleh kekuatan, keberanian dan rasa percaya diri dari setiap pengalaman yang membuatku berpikir dan bangkit dalam menghadapi segala hal yang ada di depanku

(Sis)

*Jangan berharap menjadi apa-apa selain menjadi dirimu sendiri, dan cobalah menjadi dirimu yang sempurna
(Chicken Soup for the College Soul)*

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Elis Farida Nuryana

NIM : 011610101023

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya tulis ilmiah yang berjudul "Perbedaan Angiogenesis Pada Dental Granuloma dan Kista Radikuler" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika disebutkan sumbernya dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggungjawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 05 Mei 2007

Yang menyatakan,



Elis Farida Nuryana

NIM. 011610101023

PENGESAHAN

Skripsi ini diterima oleh Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember pada:

hari : Sabtu

tanggal : 05 Mei 2007

tempat : Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Jember

Tim penguji:

Ketua,



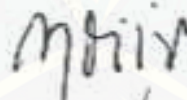
drg. Basun Kusumawardani, M. Kes
NIP. 132 231 422

Sekretaris,



drg. Dyah Setyorini, M. Kes
NIP. 132 255 168

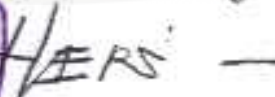
Anggota,



drg. Mui Syafrjadi, MDS, Ph. D
NIP. 132 089 887

Mengesahkan

Dean Fakultas Kedokteran Gigi



drg. H. Hermiyati, M. Kes
NIP. 131 479 783

RINGKASAN

Perbedaan Angiogenesis pada Dental Granuloma dan Kista Radikuler, Elis Farida Nuryana, 011610101023, 2007, 72 hlm.

Secara histologis dental granuloma dan kista radikuler terdiri dari pembuluh darah, fibroblas dan limfosit serta sel plasma. Tetapi keduanya memiliki perbedaan yaitu pada kista memiliki epitel dan ukuran yang bisa lebih besar dari ukuran maksimal dental granuloma (12 mm). Pembuluh darah sangat penting untuk menyediakan oksigen, nutrisi dan sel-sel inflamasi untuk pertumbuhan jaringan baru. Tujuan penelitian ini adalah membedakan angiogenesis antara dental granuloma dan kista radikuler.

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi FKG UNEJ pada bulan Desember 2005 - Juli 2006. Pengambilan sampel secara *total sampling*. Sampel diperoleh dari klinik Bedah Mulut RSGM UNEJ sebanyak 18 sampel yang didiagnosa secara klinis sebagai dental granuloma. Setelah dilakukan pemeriksaan histopatologis didapatkan 11 dental granuloma dan 7 kista radikuler. Penghitungan dilakukan dengan cara membagi masing-masing sampel menjadi dua daerah hitung yaitu daerah kapsul dan daerah granulasi. Pada dental granuloma daerah kapsul dan daerah granulasi dibagi lagi menjadi tiga daerah pengamatan yaitu daerah I (tepi), daerah II (tengah) dan daerah III (dalam). Pada kista radikuler daerah kapsul dibagi menjadi dua yaitu daerah I (tepi) dan daerah II (dalam) serta daerah III yang merupakan daerah granulasi. Dihitung dengan lensa gratikule pembesaran 400 kali dan dimasukkan dalam rumus densitas pembuluh darah.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pembuluh darah pada daerah kapsul dan daerah granulasi, baik pada dental granuloma maupun kista radikuler dan rata-rata pada tiap daerah tidak sama. Uji *Oneway ANOVA* yang dilakukan pada masing-masing daerah pengamatan menunjukkan signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) dengan derajat kemaknaan 95% baik pada dental granuloma maupun kista radikuler. Selain

itu dilakukan juga uji *Tukey HSD* untuk mengetahui daerah mana saja yang berbeda secara signifikan.

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah terdapat perbedaan angiogenesis pada dental granuloma dan kista radikuler, baik pada daerah kapsul maupun daerah granulasi. Pada daerah granulasi angiogenesis lebih banyak pada dental granuloma dan pada daerah kapsul angiogenesis lebih banyak pada kista radikuler. Dari hasil penelitian disarankan pemakaian radiologi sebagai penunjang diagnosa sebaiknya diikuti dengan pemeriksaan histopatologis, lebih berhati-hati bagi dokter gigi dalam melakukan ekstraksi pada *suspect* granuloma dan adanya penelitian lebih lanjut tentang angiogenesis pada dental granuloma dan kista radikuler ditinjau dari perbedaan jenis kelamin maupun adanya penyakit sistemik yang menyertai serta lesi-lesi yang lain dibidang kedokteran gigi.

Fakultas Kedokteran Gigi, UNIVERSITAS JEMBER

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat, taufik serta karunianya sehingga karya tulis yang berjudul "Perbedaan Angiogenesis pada Dental Granuloma dan Kista Radikuler" dapat terselesaikan dengan baik. Karya tulis ilmiah ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (SI) pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Penulisan karya tulis ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan dorongan berbagai pihak, oleh karena itu dengan segala hormat dan kerendahan hati penulis ingin menyampaikan banyak terima kasih kepada:

1. drg. Hj. Herniyati, M. Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian hingga selesainya penulisan ini.
2. drg. Banun Kusumawardani, M. Kes, selaku dosen pembimbing utama, dan drg. Mei Syafrjadi, MDSc, Ph.D, selaku dosen pembimbing anggota serta drg. Dyah Setyorini, M. Kes, yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan pengarahan, bimbingan, masukan, serta koreksi demi perbaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
3. drg. Dwi Prijatmoko, Ph.D, selaku dosen wali, yang telah membimbing penulis dalam melaksanakan studi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
4. Ayahanda H. Zainuri dan Ibunda Hj. Isti'annah atas doa dan dukungan yang menjadi penyemangat dalam setiap langkahku.
5. Adikku tersayang, Ayu Ratna Safitri terimakasih untuk keceriaan dan cerita-cerita lucunya yang selalu membuatku tertawa.
6. Keluargaku di Jombang dan Mojokerto, terima kasih atas motivasi dan dukungannya.
7. drg. Muhammad Ali Syafa'at, S.KG yang dengan tulus, ikhlas dan sabar membantu dalam setiap langkahku.

8. Sahabat-sahabatku Maya Kurnia, Syafrini Farahdebi, Amelia Dyah W, Sylvia Widhihapsari, Elizabeth Sterin "Rheena", Nur Farida, Dwi Saputro, Riska, Fajar. Terima kasih untuk persahabatannya.
9. Teman-teman tim penelitian Patologi Anatomi, Ihfinazzahrch dan Roswinda semoga kita tetap kompak.
10. Sahabat-sahabat SMP ku Suliana, Laila, Umi, Winarti, Bagus, Fahrudin, Fendra, Didik, Hafidh terimakasih atas doa dan dukungannya.
11. Keluarga besar angkatan 2001 yang aku banggakan. Semoga kebersamaan ini terjalin selamanya.
12. Teman-teman kos Mastrip II/24 B, Mastrip III/34 A dan Mastrip IV/113.
13. Semua pihak yang membantu terselesaikannya karya tulis ini.

Penulis berharap semoga karya tulis ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua. Saran dan kritik yang bersifat membangun sangat penulis harapkan demi kesempurnaan karya tulis ini.

Jember, Mei 2007

Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|---------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PERSEMBAHAN | ii |
| HALAMAN MOTTO | iii |
| HALAMAN PERNYATAAN | iv |
| HALAMAN PENGESAHAN | v |
| RINGKASAN | vi |
| KATA PENGANTAR | viii |
| DAFTAR ISI | x |
| DAFTAR TABEL | xii |
| DAFTAR GAMBAR | xiv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xv |
| BAB 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 3 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| 2.1 Kelainan Pulpa | 4 |
| 2.2 Periodontitis Apikalis | 5 |
| 2.2.1 Definisi | 5 |
| 2.2.2 Klasifikasi | 6 |
| 2.3 Granuloma | 8 |
| 2.3.1 Definisi | 8 |
| 2.3.2 Komponen | 8 |
| 2.3.3 Terbentuknya Granuloma..... | 9 |
| 2.3.4 Diagnosis..... | 11 |

| | | |
|---------------|--|-----------|
| 2.3.5 | Diagnosis Banding | 11 |
| 2.3.6 | Histopatologis | 12 |
| 2.3.7 | Radiografi..... | 13 |
| 2.4 | Kista..... | 14 |
| 2.4.1 | Definisi..... | 14 |
| 2.4.2 | Pembentukan Kista..... | 15 |
| 2.4.3 | Diagnosis..... | 16 |
| 2.4.4 | Diagnosis Banding | 16 |
| 2.4.5 | Histopatologis | 17 |
| 2.5 | Angiogenesis..... | 17 |
| 2.5.1 | Definisi | 17 |
| 2.5.2 | Faktor-Faktor Pertumbuhan Angiogenesis | 18 |
| 2.5.3 | Penghambat Angiogenesis | 21 |
| 2.5.4 | Jenis Angiogenesis | 22 |
| 2.5.5 | Proses Angiogenesis..... | 23 |
| 2.5.6 | Angiogenesis pada Jaringan Granulasi | 26 |
| 2.6 | Sistem Sirkulasi | 27 |
| 2.6.1 | Arteri | 27 |
| 2.6.2 | Vena | 31 |
| 2.6.3 | Kapiler..... | 33 |
| 2.7 | Hipotesa..... | 36 |
| BAB 3. | METODOLOGI PENELITIAN | 37 |
| 3.1 | Macam Penelitian | 37 |
| 3.2 | Tempat Penelitian | 37 |
| 3.3 | Waktu Penelitian | 37 |
| 3.4 | Identifikasi Variabel | 37 |
| 3.5 | Sampel..... | 37 |
| 3.6 | Definisi Operasional..... | 38 |
| 3.7 | Alat dan Bahan..... | 39 |

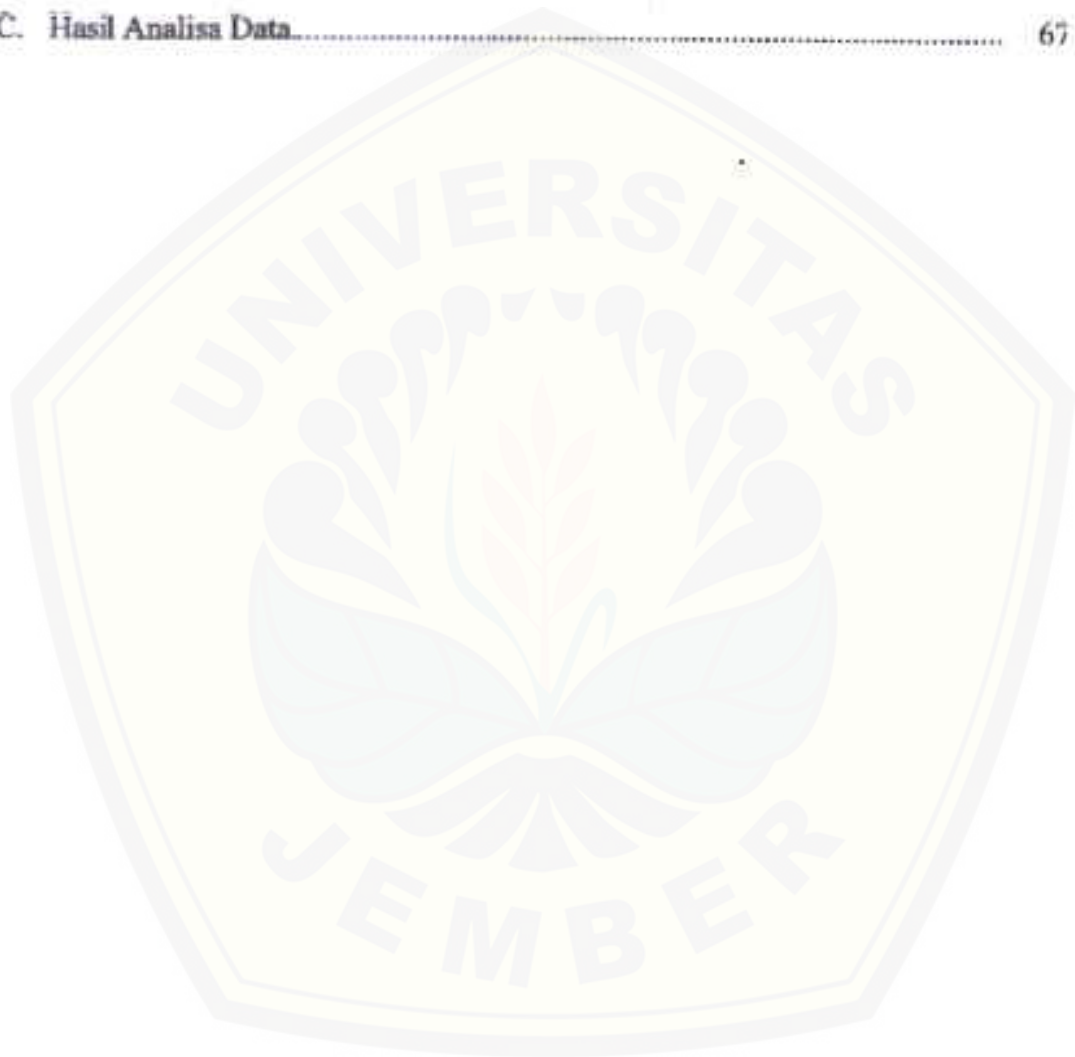
| | |
|---|-----------|
| 3.7.1 Alat..... | 39 |
| 3.7.2 Bahan..... | 39 |
| 3.8 Tahap Dekalsifikasi..... | 40 |
| 3.9 Tahap Prosesing..... | 40 |
| 3.10 Tahap Pemotongan..... | 41 |
| 3.11 Tahap Pembuatan Sediaan..... | 42 |
| 3.12 Tahap Pengecatan..... | 43 |
| 3.13 Tahap Penghitungan..... | 44 |
| 3.14 Alur penelitian..... | 45 |
| 3.15 Analisa Data..... | 45 |
| BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 46 |
| 4.1 Hasil..... | 46 |
| 4.2 Analisa Data..... | 49 |
| 4.3 Pembahasan..... | 52 |
| BAB 5. PENUTUP..... | 58 |
| 5.1 Kesimpulan..... | 58 |
| 5.2 Saran..... | 58 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 59 |
| LAMPIRAN..... | 65 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|---------|
| 2.1 <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β)..... | 21 |
| 4.1 Hasil Pengamatan Densitas Pembuluh Darah pada Dental Granuloma..... | 47 |
| 4.2 Hasil Pengamatan Densitas Pembuluh Darah pada Kista Radikuler..... | 48 |
| 4.3 Hasil Uji <i>Kolmogorof Smirnov</i> (uji normalitas) Densitas Pembuluh Darah pada Dental Granuloma dan Kista Radikuler..... | 50 |
| 4.4 Hasil Uji <i>Levene test</i> (uji homogenitas) Densitas Pembuluh Darah pada Dental Granuloma dan Kista Radikuler..... | 50 |
| 4.5 Hasil Uji <i>Oneway Anova</i> Densitas Pembuluh Darah pada Dental Granuloma dan Kista Radikuler..... | 50 |
| 4.6 Hasil Uji <i>Tukey HSD</i> | 51 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|---------------------------------|---------|
| A. Hasil Perolehan Sampel | 65 |
| B. Sampel Penelitian..... | 66 |
| C. Hasil Analisa Data..... | 67 |



DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|---|---------|
| 2.1 Periapikal granuloma..... | 9 |
| 2.2 <i>Transmitted light micrograf</i> | 12 |
| 2.3 Periodontitis apikalis kronis..... | 13 |
| 2.4 Proses angiogenesis..... | 25 |
| 2.5 Arteriol..... | 28 |
| 2.6 Potongan melintang dari arteri yang sama dengan tipe muskular beserta vena..... | 29 |
| 2.7 Aorta manusia..... | 30 |
| 2.8 Iktisar pembuluh darah dan pembuluh limfe kecil dari <i>funiculus spermaticus</i> manusia..... | 31 |
| 2.9 Arteri kecil dengan otot yang sangat kuat bersama vena di dalam <i>funiculus spermaticus</i> manusia..... | 32 |
| 2.10 Pembuluh darah kapiler dan serat kolagen | 33 |
| 2.11 Kapiler..... | 34 |
| 2.12 Kapiler..... | 35 |
| 4.1 Dental Granuloma..... | 46 |
| 4.2 Kista Radikuler..... | 47 |
| 4.3 Diagram Rata-Rata Densitas Pembuluh Darah pada Tiap-Tiap Daerah Pengamatan..... | 49 |



BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Respon inflamasi pada pulpa yang mendapat jejas atau infeksi memiliki gejala klinis yang berarti. Jelas bisa disebabkan oleh prosedur dental (iatrogenik), trauma atau atrisi. Infeksi bisa disebabkan oleh sekumpulan bakteri karies, adanya *mikroleakage* pada tumpatan atau jalan lain hingga masuk ke pulpa (Trowbridge dalam Seltzer & Bender, 2002: 227).

Umumnya infeksi jaringan pulpa terutama pada *pulpitis irreversible* dapat menyebar ke jaringan periapikal sehingga dapat menyebabkan kelainan periapikal. Invasi kuman beserta toksinnya dapat melalui foramen apikal ataupun melalui saluran akar tambahan. Beberapa kelainan periapikal kronis antara lain abses periapikal, dental granuloma dan kista radikular merupakan kelanjutan infeksi odontogen yang diawali oleh proses kronis kemudian menimbulkan respon inflamasi jaringan pulpa. Apabila respon inflamasi dan respon imun tidak teratasi maka akan menyebabkan kerusakan jaringan pulpa. Kerusakan ini berupa mikroabses, akhirnya sebagian jaringan bahkan seluruhnya menjadi nekrosis dan pada pemeriksaan vitalitas, gigi tersebut dalam keadaan non vital. Apabila hal ini tidak mendapat perawatan akan berlanjut ke jaringan periapikal dan juga akan menyebabkan kerusakan periapikal (Mooduto, 2003: 1).

Dental granuloma atau juga disebut granuloma periapikal merupakan suatu pertumbuhan granulomatous pada apek gigi yang disebabkan oleh iritasi ringan yang berlangsung kronis (Regezi, 1999: 5). Granuloma memiliki variasi ukuran dari hanya beberapa milimeter hingga 10 mm atau 12 mm (Sommer *et al.*, 1961: 3:0). Granuloma periapikal ini merupakan kelainan periapikal yang kronis yang menyebabkan kerusakan tulang di sekitar apek gigi berupa resorpsi tulang oleh



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Respon inflamasi pada pulpa yang mendapat jejas atau infeksi memiliki gejala klinis yang berarti. Jelas bisa disebabkan oleh prosedur dental (iatrogenik), trauma atau atrisi. Infeksi bisa disebabkan oleh sekumpulan bakteri karies, adanya *mikroleakage* pada tumpatan atau jalan lain hingga masuk ke pulpa (Trowbridge dalam Seltzer & Bender, 2002: 227).

Umumnya infeksi jaringan pulpa terutama pada *pulpitis irreversible* dapat menyebar ke jaringan periapikal sehingga dapat menyebabkan kelainan periapikal. Invasi kuman beserta toksinnya dapat melalui foramen apikal ataupun melalui saluran akar tambahan. Beberapa kelainan periapikal kronis antara lain abses periapikal, dental granuloma dan kista radikular merupakan kelanjutan infeksi odontogen yang diawali oleh proses kronis kemudian menimbulkan respon inflamasi jaringan pulpa. Apabila respon inflamasi dan respon imun tidak teratasi maka akan menyebabkan kerusakan jaringan pulpa. Kerusakan ini berupa mikroabses, akhirnya sebagian jaringan bahkan seluruhnya menjadi nekrosis dan pada pemeriksaan vitalitas, gigi tersebut dalam keadaan non vital. Apabila hal ini tidak mendapat perawatan akan berlanjut ke jaringan periapikal dan juga akan menyebabkan kerusakan periapikal (Mooduto, 2003: 1).

Dental granuloma atau juga disebut granuloma periapikal merupakan suatu pertumbuhan granulomatous pada apek gigi yang disebabkan oleh iritasi ringan yang berlangsung kronis (Regezi, 1999: 5). Granuloma memiliki variasi ukuran dari hanya beberapa milimeter hingga 10 mm atau 12 mm (Sommer *et al.*, 1961: 3:0). Granuloma periapikal ini merupakan kelainan periapikal yang kronis yang menyebabkan kerusakan tulang di sekitar apek gigi berupa resorpsi tulang oleh

karena terjadinya respon imun (Mooduto, 2003: 1). Periapikal granuloma terjadi dari inflamasi kronis ringan atau dari abses yang tidak diterapi. Beberapa faktor yang menyebabkan parut yang tampak pada granuloma periapikal merupakan akibat proses perbaikan yang telah lanjut (Regezi, 1999: 5). Diawali oleh reaksi pertahanan tubuh berupa infiltrasi limfosit dan sel-sel plasma, pembentukan pembuluh kapiler baru dan pertumbuhan fibroblas untuk membentuk jaringan fibrous. Kapiler ini berada pada jaringan fibrous yang merupakan bagian dari jaringan granulasi (Mumford, 1966: 13).

Secara histopatologis jaringan granulomatous menggantikan tulang alveolar dan ligamen periodontal yang terdiri dari anyaman kaya pembuluh darah, fibroblas dan suatu infiltrat limfosit dan sel-sel plasma. Makrofag dan sel-sel raksasa benda asing mungkin juga dijumpai (Grossman *et al.*, 1995: 98). Makrofag sangat penting karena memiliki sifat reparatif. Sel ini mensekresikan fungsi pertumbuhan untuk sejumlah sel, termasuk fibroblas dan sel endotel (Bellanti, 1993: 253). Makrofag sudah diakui selama bertahun-tahun merupakan sel yang mempunyai pengaruh penting terhadap angiogenesis (Fidler *et al.*, dalam DeVita *et al.*, 2001: 140). Granuloma muda mempunyai aktivitas selular lebih besar dan kurang padat daripada granuloma tua yang mengandung lebih banyak jaringan fibrous dan menjadi solid (Grossman *et al.*, 1995: 100).

Selain membentuk dental granuloma, kelainan periapikal dapat berlanjut membentuk kista radikuler. Pembentukan kista ada tiga tahap yaitu tahap pertama sel Malassez yang inaktif berproliferasi, tahap kedua terbentuk daerah yang dibatasi epitel dan ketiga yaitu kista membesar oleh karena mekanisme dari makrofag, fibroblas dan sel endotel dinding kista (Orstavik & Ford, 1998: 85)

Angiogenesis merupakan proses normal seperti pada penyembuhan luka dan proses patologis seperti pada perluasan dan penyebaran tumor yang membutuhkan pembentukan pembuluh darah baru (Roberts *et al.*, 2004: 1532). Pada organisme dewasa, hal ini merupakan suatu keseimbangan dinamis antara inhibitor dan stimulator angiogenesis. Stimulator-stimulator adalah matriks yang cukup seperti fibrin atau kolagen dan faktor-faktor pertumbuhan angiogenik yang lain. Secara

fisiologis awal proses angiogenesis antara dua hari pertama setelah rangsangan seperti pada hampir setiap perbaikan jaringan (Kleinheinz *et al.*, 2005: 1310).

Angiogenesis terutama terjadi sebagai respon terhadap adanya faktor angiogenik yang dilepaskan dari jaringan iskemik, jaringan yang sedang tumbuh dengan cepat atau jaringan yang memiliki kecepatan metabolik tinggi yang sangat berlebihan (Guyton & Hall, 1997: 257). Pembentukan pembuluh darah baru yang terpenting adalah untuk menyediakan oksigen, nutrisi, dan sel-sel inflamasi untuk pertumbuhan jaringan baru (Montesinos *et al.*, 2004: 1889). Hal ini akan mengaktifkan sel-sel endotel serta menghasilkan *vascular growing factors*. Peristiwa ini dilanjutkan oleh perpindahan sel-sel endotel serta kerusakan dari membran dasar. Langkah selanjutnya proliferasi dan pembentukan pembuluh dengan bantuan periendoel dan terbentuklah pembuluh darah baru (Mikulic, 2000: 2).

Berdasarkan uraian diatas penulis ingin membedakan angiogenesis pada dental granuloma dan kista radikuler.

1.2 Rumusan Masalah

Permasalahan yang dapat diambil berdasarkan uraian diatas adalah apakah ada perbedaan angiogenesis pada dental granuloma dengan kista radikuler ?.

1.3 Tujuan Penelitian

Membedakan angiogenesis antara dental granuloma dengan kista radikuler.

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Memberikan gambaran tentang angiogenesis pada dental granuloma dan kista radikuler.
- b. Memberikan wawasan baru bagi penelitian lebih lanjut.
- c. Memberikan wacana tentang pemeriksaan histopatologis sebagai pemeriksaan penunjang dalam menegakkan diagnosa.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kelainan pulpa

Pulpa bereaksi terhadap iritan sebagaimana reaksi jaringan ikat yang lain. Cedera pulpa mengakibatkan kematian sel, dan menyebabkan irflamasi. Derajat inflamasinya proporsional dengan intensitas dan keparahan kerusakan jaringannya. Berdasarkan keparahan dan durasi gangguan dan kemampuan pejamu untuk menangkalnya, respon pulpa berkisar antara inflamasi sementara (*pulpitis reversible*) sampai pada pulpitis yang *irreversible*, dan kemudian menjadi nekrosis total (Walton & Torabinejad, 1997: 44).

Cedera ringan pada pulpa mungkin tidak akan menyebabkan perubahan yang nyata. Akan tetapi cedera moderat dan parah akan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi. Suatu peningkatan dalam inhibitor protease pada pulpa yang terinflamasi secara ringan atau parah menunjukkan adanya *natural modifiers*. Akibat pelepasan sejumlah besar mediator inflamasi (atau ketidakmampuan pulpa untuk menetralkan mediator ini), akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, stasis pembuluh darah, dan migrasi leukosit ke daerah terjadinya cedera (Walton & Torabinejad, 1997: 47).

Naiknya tekanan kapiler dan meningkatnya permeabilitas kapiler menggerakkan cairan dari pembuluh ke jaringan. Jika pembuangan ke jaringan oleh vena dan limfe tidak sesuai dengan filtrasi cairan dari kapiler, eksudat akan terbentuk. Pulpa terkurung di dalam dinding-dinding yang kaku dan membentuk suatu sistem yang tidak mudah menyesuaikan diri; oleh karena itu, peningkatan yang sedikit saja dalam tekanan jaringan akan menyebabkan kompresi pasif dan bahkan kelumpuhan total dari vena ditempat terjadinya cidera pulpa. Kenaikan tekanan terjadi ditempat-tempat tertentu yang kecil dan berkembang lambat. Oleh karena itu,

pulpa tidak mati oleh tekanan yang meningkat dengan drastis.

Meningkatnya tekanan jaringan, ketidakmampuan jaringan pulpa untuk mengembang, dan kurangnya sirkulasi kolateral dapat mengakibatkan nekrosis dan kemudian penyakit periradikuler (Walton & Torabinejad, 1997: 48).

2.2 Periodontitis Apikalis

2.2.1 Definisi

Periodontitis apikalis adalah inflamasi jaringan periodonsium yang disebabkan oleh infeksi sistem ruang pulpa (Cohen & Burns, 2002: 458). Periodontitis apikalis menurut Ørstavik *et al.* (1998: 65) adalah inflamasi yang berasal terutama pada apek gigi, dan pada sebagian besar kasus disebabkan oleh mikroorganisme yang hidup di apikal saluran akar gigi yang dirusak. Sedangkan menurut Arundina (2005: 197) periodontitis adalah suatu bentuk peradangan pada jaringan penyangga gigi.

Kebalikan dari pulpa, jaringan disekitar akar (periradikuler) memiliki sumber sel tidak terdiferensiasi hampir tidak terhingga banyaknya yang akan berpartisipasi dalam inflamasi serta reparasi. Selain itu, jaringan ini memiliki pasokan darah kolateral dan drainase limfe. Berdasarkan keparahan iritasinya, lama dan respon pejamunya, penyakit periradikular berkisar antara inflamasi ringan sampai kerusakan tulang yang luas (Walton & Torabinejad, 1997: 53).

Penyakit-penyakit jaringan periapikal biasanya dimulai dengan periodontitis, tanpa adanya gejala atau adanya sedikit kepekaan terhadap perkusi dan menunjukkan penebalan ligamen periodontal pada foto ronsen. Periodontitis ini mulanya disebabkan perluasan inflamasi pulpa atau karena trauma periapikal akibat perawatan endodonti seperti instrumentasi berlebih ataupun tanggapan obat saluran akar (Tarigan, 1994: 29). Menurut Yunus (2005: 402), periodontitis disebabkan oleh penyebaran inflamasi gingiva yang melibatkan jaringan periodonsium disekitarnya.

2.2.2 Klasifikasi

Periodontitis apikalis mempunyai beberapa istilah dan klasifikasi (Cohen & Burns, 2002: 458). Lesi periradikuler telah diklasifikasikan berdasarkan temuan klinis dan histologisnya. Seperti halnya penyakit pulpa, hanya ada korelasi sedikit antara tanda dan gejala klinis serta durasi lesi dengan temuan histopatologisnya. Karena adanya perbedaan ini dan untuk memudahkan, lesi-lesi ini diklasifikasikan menjadi lima kelompok utama yaitu periodontitis apikalis akut, periodontitis apikalis kronis, *condensing osteitis*, abses apikalis akut dan abses apikalis kronis. Lesi yang disertai dengan gejala nyata seperti nyeri atau pembengkakan disebut sebagai akut (simtomatik), sedangkan lesi yang disertai gejala ringan atau tanpa gejala sama sekali disebut kronis (asimtomatik) (Walton & Torabinejad, 1997: 55-56).

a. Periodontitis apikalis akut

Perluasan pertama inflamasi pulpa kedalam jaringan periradikular disebut periodontitis apikalis akut (Walton & Torabinejad, 1997: 56). Merupakan inflamasi akut pada daerah apikal. Periodontitis apikalis akut, terjadi inflamasi dengan waktu yang pendek dan dimulai dalam jaringan periapikal yang sehat sebagai respon adanya iritan (Cohen & Burns, 2002: 458). Iritan penyebabnya adalah mediator inflamasi dari pulpa nekrotik, bahan-bahan kimia, restorasi yang mengalami hiperoklusi, instrumentasi berlebih dan berlebihnya bahan pengisi ke arah apek. Pulpa bisa terinflamasi secara *irreversible* atau nekrotik (Walton & Torabinejad, 1997: 56). Inflamasi akut pada periodontitis yang bersumber dari prosedur endodonsi yang ditandai adanya pemuatan neutrofil yang nyata dalam luka (Cohen & Burns, 2002: 458).

b. Periodontitis apikalis kronis

Periodontitis apikalis kronis adalah akibat pulpa yang nekrosis dan biasanya merupakan akibat dari periodontitis apikalis akut (Walton & Torabinejad, 1997: 57). Reaksi inflamasi kronis berbeda dengan reaksi akut pada tanda yang khas dan terjadi satu minggu atau lebih setelah akut (Trowbridge dalam Sletzer & Bender's, 2002: 228). Periodontitis apikalis kronis merupakan adanya inflamasi jangka lama pada

periodonsium akibat adanya prosedur endodonsi yang ditandai oleh adanya jaringan granuloma, terutama adanya infiltrasi limfosit, sel plasma dan makrofag (Cohen & Burns, 2002: 459). Secara histologis, lesi periodontitis apikal kronis digolongkan sebagai granuloma maupun kista (Walton & Torabinejad, 1997: 57).

c. *Condensing Osteitis*

Condensing osteitis (focal sclerosing osteomyelitis), suatu varian dari periodontitis apikal kronis (asimtomatik), memperlihatkan peningkatan tulang trabekula sebagai respon terhadap iritan yang terus menerus. Iritan yang merembes dari saluran akar kedalam jaringan periradikuler merupakan penyebab utama penyakit ini. Lesi ini biasanya ditemukan disekitar apek gigi posterior bawah, yang menunjukkan kemungkinan adanya penyebab inflamasi pulpa atau nekrosis. Akan tetapi, *condensing osteitis* dapat terjadi disekeliling apek setiap gigi (Walton & Torabinejad, 1997: 60).

d. Abses apikal akut

Adalah lesi nekrosis yang menyebar atau terlokalisir yang menghancurkan jaringan periradikuler dan merupakan respon inflamasi parah terhadap iritan mikroba dan iritan nonmikroba dari pulpa yang nekrosis (Walton & Torabinejad, 1997: 60). Pada abses periapikal akut terjadi invasi bakteri piogenik ke tulang di sekelilingnya yang menyebabkan hiperemi, infiltrasi leukosit dan edema yang dapat meluas ke akar gigi yang terlibat. Abses periapikal akut dapat berlanjut menjadi abses periapikal kronis atau dental granuloma (Yunus, 2005: 403).

e. Abses apikal kronis (periodontitis apikal supuratif).

Diklasifikasikan juga sebagai periodontitis apikal supuratif, abses apikal kronis adalah akibat lesi yang lama sekali disebabkan oleh suatu abses yang terdrainase kepermukaan (Walton & Torabinejad, 1997: 62). Abses periapikal kronis dapat berlangsung bertahun-tahun, terutama jika ada drainase sinus ke permukaan (Yunus, 2005: 403).

2.3 Granuloma

2.3.1 Definisi

Suatu granuloma gigi adalah suatu pertumbuhan jaringan granulomatus yang bersambung dengan ligamen periodontal disebabkan oleh matinya pulpa dan difusi bakteri dan toksin bakteri dari saluran akar ke dalam jaringan periradikuler disekitarnya melalui foramen apika dan lateral (Grossman *et al.*, 1995: 97). Sedangkan menurut Baratawidjaja (2004: 567), granuloma merupakan jaringan inflamasi yang terdiri atas kumpulan makrofag dan sel T yang diaktifkan, sering disertai nekrosis dan fibrosis.

Granuloma gigi mendapat nama salah karena jaringannya pada dasarnya berkomposisi inflamatori kronis, dan bukan suatu tumor. Memenuhi penggunaan umum, istilah "granuloma" digunakan disini. Suatu granuloma berisi jaringan "granulomatus", yaitu jaringan granulasi dan sel inflamatori kronis yang menginfiltrasi stroma jaringan penghubung fibrusnya. Untuk alasan ini, digunakan istilah jaringan "granulomatus" daripada jaringan granulasi dalam hubungannya dengan granuloma (Grossman *et al.*, 1995: 97).

2.3.2 Komponen

Granuloma terdiri dari kapsul fibrus pada bagian luar, yang bersambung dengan ligamen periodontal, dan bagian dalam atau sentral di susun atas jaringan penghubung yang lebih longgar dan pembuluh darah serta mempunyai ciri adanya limfosit, sel plasma, dan leukosit mononuklear dan polimorfonuklear dalam berbagai jumlah (lihat Gambar 21) (Grossman *et al.*, 1995: 97). Menurut Harty & Ogston (1995: 145), granuloma terutama terdiri atas histiosit yang timbul sebagai reaksi terhadap peradangan kronis. Histiosit merupakan makrofag yang terdapat dalam jaringan penyambung (Price & Wilson, 1995: 47). Sel mast pernah diperlihatkan dalam granuloma. Terletak didalam ligamen periodontal dekat batas sementum terdapat kelompok sel epitel disebut sisa sel dari Malassez. Sel-sel tersebut berasal dari sarung Hertwig dan mewakili sisa organ email (Grossman *et al.*, 1995: 97).

Walton dan Torabinejad (1997: 50) juga menyatakan bahwa granuloma periapikal terdiri atas jaringan granulasi yang terinfiltrasi oleh sel-sel mast, makrofag, limfosit, sel-sel plasma dan kadang-kadang sel leukosit PMN. Sering pula ditemukan adanya sel-sel raksasa berinti banyak, sel-sel busa, celah kolesterol dan epitel.



Gambar 2.1 Periapikal granuloma. Merupakan masa jaringan granulasi yang terbentuk disekitar apek gigi yang telah terserang karies. Masa tersebut mengandung epitelium proliferasi dan terinfiltrasi secara luas dengan sel peracangan. Lebih banyak jaringan fibrous kolagen yang terletak di tepi, membentuk kapsul. (Sumber: Lee, 1989: 50).

2.3.3 Terbentuknya Granuloma

Granuloma adalah taraf sederhana dari proses inflamasi yang terjadi pada akar gigi sebagai hasil dari pembusukan. Terbentuknya granuloma disebabkan rembesan yang tetap dari produk-produk toksin organisme yang tumbuh dalam saluran akar hingga jaringan periapikal. Sejak daerah matriks terkontaminasi oleh bahan yang dapat larut yang keluar dari saluran akar, osteoblas meresorpsi matriks yang terkontaminasi. Celah akan diisi oleh leukosit dan berbagai sel yang merupakan granuloma apikal kronis yang tersisa dan dalam jangka waktu yang tidak terbatas. Pada daerah sekitar, leukosit merusak sebagian kecil bakteri yang tumbuh di luar

hingga daerah periapikal dan kemudian leukosit menjaga masuknya bakteri sampai daerah sekitarnya. Hal ini menunjukkan kuatnya pertahanan jaringan. Granuloma bukan tempat terbentuknya bakteri, tetapi tempat bakteri dirusak (Sommer *et al.*, 1961: 33).

Suatu granuloma dapat dianggap sebagai reaksi defensif kronis tingkat rendah terhadap iritasi dari saluran akar. Suatu kondisi bagi perkembangan suatu granuloma adalah intasi ringan yang terus-menerus (Grossman *et al.*, 1995: 97). Menurut Regezi (1999: 5) periapikal granuloma terjadi dari inflamasi kronis tingkat rendah yang terus menerus. Ciri-ciri histologis radang kronis meliputi infiltrasi sel mononuklear, terutama makrofag, limfosit dan sel plasma; kerusakan sel dan penggantian jaringan ikat yang terkena oleh suatu proses yang ditandai oleh proliferasi pembuluh darah (angiogenesis) dan fibrosis (Robbins *et al.*, 1999: 47). Sebagai abses kronis, granuloma adalah skuele lanjutan infeksi dari suatu pulpa nekrotik; jaringan granulasi dapat bervariasi dalam diameter dari pecahan milimeter sampai sentimeter atau bahkan lebih besar (Grossman *et al.*, 1995: 97).

Dental granuloma dapat terbentuk sebagai hasil proses reparatif dari abses periapikal. Selain itu dapat terbentuk dari perluasan langsung inflamasi ligamentum periodontal ke tulang periapikal (Yusus, 2005: 403). Sebab perkembangan suatu granuloma adalah matinya pulpa, diikuti oleh suatu infeksi ringan atau iritasi jaringan periapikal yang merangsang suatu reaksi selular produktif (Grossman *et al.*, 1995: 97). Cedera fisik atau cedera kimia akan menyebabkan pelepasan amino vasoaktif seperti histamin, yang merupakan zat kemotaktik bagi leukosit dan makrofag (Walton & Torabinejad, 1997: 50).

Makrofag yang diaktifkan merupakan garis pertahanan lokal pertama, terdiri atas fagositosis dan produksi prostaglandin, nitrogen dan melanjutkan kembali aktivasi oksigen, enzim dan sitokin dalam merespon bakteri yang menginfeksi saluran akar. Sitokin seperti IL-1 dan TNF- α diketahui sebagai pencetus resorpsi tulang dan penghambat reparasi terbentuknya tulang, dan dapat memperluas lesi (Rodini & Lara, 2001: 224). Makrofag bergerak oleh kemotaksis dan diaktifkan oleh produk

mikroorganisme (LPS), media kimia atau partikel-partikel asing (Cohen & Burns, 2002: 468). Aktivasi makrofag selama peradangan dipicu oleh limfokin (γ -interferon) yang dihasilkan oleh sel T yang teraktivasi sistem imun, atau oleh faktor non-imun (seperti endotoksin) (Robbins *et al.*, 1999: 47). Aktivasi makrofag menjadi luas, terlihat banyak lisosom dan granula sitoplasma yang lain, dan suatu daya tarik yang besar bagi fagositosis dan membunuh mikroorganisme intraselular (Cohen & Burns, 2002: 468). Makrofag yang dikerahkan, melepas faktor fibrinolitik dan merangsang pembentukan jaringan granuloma dan fibrinolitik (Baratawidjaja, 2004: 330).

Suatu granuloma hanya berkembang beberapa saat setelah pulpa mati. Pada beberapa kasus, suatu granuloma didahului oleh suatu abses alveolar kronis. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa suatu granuloma adalah suatu reaksi berperantarakan sel (*cell mediated*) terhadap produk bakterial pulpa (Grossman *et al.*, 1995: 98).

2.3.4 Diagnosis

Adanya granuloma, yang tanpa gejala, biasanya ditemukan pada pemeriksaan radiografik rutin. Daerah radiolusen tampak nyata, dengan tidak adanya kontinuitas lamina dura. Diagnosis tepat hanya dapat dibuat dengan pemeriksaan mikroskopis. Gigi yang terlibat biasanya tidak peka terhadap perkusi, dan tidak goyah. Mukosa di atas apek akar mungkin peka atau mungkin tidak peka terhadap palpasi. Dapat dijumpai suatu fistula. Gigi tidak bereaksi terhadap tes termal atau tes pulpa listrik. Pasien memberikan suatu riwayat pulpalgia yang telah reda (Grossman *et al.*, 1995: 98).

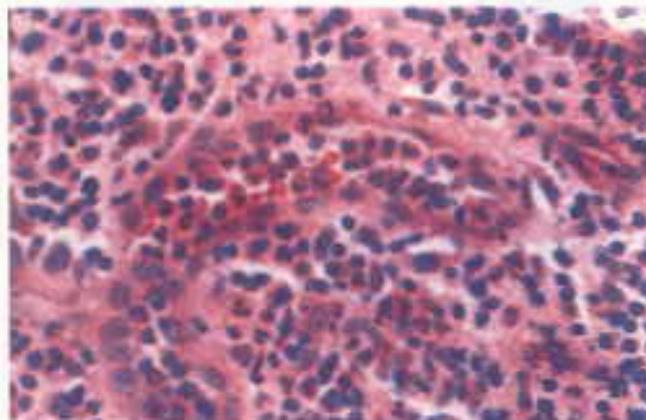
2.3.5 Diagnosis banding

Suatu granuloma tidak dapat dibedakan dari penyakit periradikular lain kecuali kalau diperiksa secara mikroskopis. Untungnya, semua penyakit periradikular dirawat sama, biasanya perawatan endodontik, dan tidak harus dibedakan, hanya

radiograf biasanya cukup merupakan bukti adanya penyakit periradikular. Granuloma harus dibedakan dari tingkat osteolitik osteofibrosis periapikal, yang disebut "sementoma", dengan gigi yang masih vital (Grossman *et al.*, 1995: 98). Adanya makrofag juga penting sekali untuk respon pertahanan pada lesi-lesi periapikal dan juga untuk perkembangan dan reaksi inflamasi yang terus-menerus, frekwensi makrofag berbeda pada beberapa tipe lesi-lesi periapikal (granuloma dan kista) (Rodini & Lara, 2001: 221).

2.3.6 Histopatologis

Jaringan granulomatus menggantikan tulang alveolar dan ligamen periodontal. Terdiri dari anyaman kaya pembuluh darah, fibroblas berasal dari ligamen periodontal, dan suatu infiltrasi limfosit dan sel-sel plasma. Makrofag dan sel raksasa benda asing mungkin juga dijumpai (lihat Gambar 2.2).



Gambar 2.2 *Transmitted light micrograf* menunjukkan inflamasi kronis pada jaringan periapikal, termasuk adanya kumpulan neutrofil. PMN mungkin lebih menonjol, dan dalam kasus ini neutrofil sering terlihat berpenetrasi melalui dinding pembuluh darah. Beberapa makrofag yang tersebar hingga jaringan ikat. (H & E. 900 x) (Sumber: Newman & Chalacombe dalam Brekovitz *et al.*, 1995: 305).

Bila reaksi inflamatori berlanjut, karena iritasi bakteri atau produknya, eksudat berkumpul dengan merajikan tulang alveolar di sekelilingnya. Proses ini diikuti oleh

pembersihan jaringan tulang yang mati oleh makrofag atau sel raksasa benda asing, sedangkan pada periferi, fibroblas secara aktif membangun suatu dinding fibrus.

Permukaan luar dinding jaringan granulasi ini bersambung dengan ligamen-ligamen periodontal. Beberapa granuloma mempunyai sel busa, makrofag yang mengandung bahan lipid, dan kolesterol. Tulang alveolar pada periferi granuloma menunjukkan resorpsi, dan dijumpai osteoklas. Granuloma muda mempunyai aktivitas selular lebih besar dan kurang padat daripada granuloma tua yang mengandung lebih banyak jaringan fibrous dan menjadi solid. Insidensi epitelium yang berasal dari sisa sel Malassez adalah tinggi pada granuloma. Permukaan akar dapat menunjukkan resorpsi akar eksternal disebabkan oleh aktivitas sementoblas (Grossman *et al.*, 1995: 98-100).

2.3.7 Radiografi

Secara radiografi, granuloma terlihat sebagai radiolusen yang bulat atau oval yang meluas ke bagian apikal gigi (lihat Gambar 2.3).



Gambar 2.3 Periodontitis apikalis kronis, kerusakan jaringan yang khas di daerah periapeks molar pertama bawah terjadi sebagai akibat nekrosisnya pulpa. Tidak adanya gejala bersama-sama dengan lesi radiografik merupakan petunjuk bagi penegakan diagnosanya (Sumber: Walton & Torabinejad, 1997: 57)

Tepinya seringkali nampak jelas, namun kadang tidak tampak jelas dan tidak dibatasi oleh garis radiopak. Seringkali granuloma dan kista radikuler yang sama sulit dibedakan secara radiografi, namun harus tetap diingat bahwa granuloma berkapsul jarang melebihi diameter 1 mm (Yunus, 2005: 403).

2.4 Kista

2.4.1 Definisi

Suatu kista adalah suatu kavitas tertutup atau kantung yang bagian dalamnya dilapisi oleh epitelium, dan pusatnya terisi cairan atau bahan semisolid. Kista rahang dibagi dalam odontogenik, non odontogenik dan non epitelial. Kista odontogenik timbul dari epitelium odontogenik dan diklasifikasikan sebagai folikuler, timbul dari organ email atau folikel; dan radikuler, timbul dari sisa sel Malassez. Kista non odontogenik diklasifikasikan sebagai fissura, timbul dari bekas epitelial yang terjebak dalam pelepasan prosesus fasial, atau nasopalatinus, timbul dari bekas duktus nasopalatin. Kista semu atau kista non epitelial adalah kavitas bertulang yang tidak dilapisi epitelium dan karenanya bukan kista sebenarnya. Kista seperti ini dibagi dalam kista traumatik, kavitas tulang idiopatik, dan kista tulang aneurisma. Suatu kista radikuler atau alveolar adalah suatu kantung epitelial yang pertumbuhannya lambat pada apeks gigi yang melapisi suatu kavitas patologik pada tulang alveolar. Lumen kista berisi cairan protein berkonsentrasi rendah (Grossman *et al.*, 1995: 100).

Meskipun dilaporkan bahwa terjadinya kista diantara lesi-lesi apikal periodontitis bervariasi dari 6-55%, penyelidikan ini berdasarkan pada tahap pemotongan dan kriteria histologis yang sempurna bahwa terjadinya kista mungkin dibawah 20% (Cohen & Burns, 2002: 472). Kira-kira 75% dari semua kista terjadi pada rahang atas dan 55% pada rahang bawah. Distribusi pada rahang atas adalah sebagai berikut: gigi insisivus 62%, gigi kaninus 7%, gigi premolar 20%, dan gigi molar 11%. Pada rahang bawah distribusinya adalah: gigi insisivus 16%, gigi kaninus 20%, gigi premolar 24%, gigi molar 48%.

2.4.2 Pembentukan Kista

Suatu kista radikuler disebabkan oleh injuri fisis, kimiawi atau bakterial yang menyebabkan matinya pulpa, diikuti oleh stimulasi sisa epitel Malassez yang biasanya dijumpai pada ligamen periodontal (Grossman *et al.*, 1995: 100).

Suatu teori tentang pembentukan kista adalah perubahan inflamatori periradikuler yang menyebabkan epitelium berproliferasi. Bila epitelium tumbuh dalam suatu massa sel, bagian pusat kehilangan sumber nutrisi dari jaringan perifer. Perubahan ini menyebabkan nekrosis di pusat; suatu kavitas terbentuk dan tercipta suatu kista. Teori lain pembentukan kista adalah bahwa suatu kavitas abses terbentuk pada jaringan penghubung dan dilapisi dengan jaringan epitelial yang berproliferasi. Bukti mendukung suatu teori bahwa pembentukan kavitas dan kerusakan lapisan epitelial kista radikuler diprantarai oleh reaksi imunologik. Sel kompeten imunologis dijumpai pada lapisan epitelial, dan imunoglobulin dijumpai dalam cairan kista. Sisa sel apitel Malassez dikenal sebagai antigen, dan dapat menghasilkan reaksi imunologik, yang pada gilirannya menjadikan lisis dinding kista (Grossman *et al.*, 1995: 102).

Secara umum terjadinya kista periapikal atau radikuler dianggap sebagai akibat langsung dari periodontitis apikalis kronis, tetapi tidak setiap lesi kronis berkembang menjadi kista. Meskipun dilaporkan bahwa insiden kista diantara lesi-lesi periodontitis apikalis bervariasi dari 6-55% (Cohen & Burns, 2002: 472).

Pertumbuhan kista dapat dijelaskan oleh tiga kemungkinan mekanisme. Teori pertama menyatakan bahwa penanggalan sel epitelial kedalaman kavitas kista menaikkan tekanan osmotik. Kenaikan ini menghasilkan filtrasi edema dan cairan jaringan ke dalam kavitas kista, dengan suatu hasil kenaikan tekanan terhadap jaringan granulomatus dan tulang. Tekanan pada tulang menyebabkan resorpsi dan pertumbuhan kista. Pada teori kedua, jaringan granulomatus dapat berkembang biak dan dapat menggunakan tekanan yang menyebabkan resorpsi tulang dan pertumbuhan kista. Kemungkinan ketiga adalah bahwa epitelium menyerbu jaringan penghubung dan menyebabkan kista tumbuh (Grossman *et al.*, 1995: 102).

2.4.3 Diagnosis

Tidak ada gejala yang dihubungkan dengan perkembangan suatu kista, kecuali yang kebetulan diikuti nekrosis pulpa. Suatu kista dapat menjadi cukup besar hingga tampak terjadi pembengkakan. Tekanan kista cukup untuk menggerakkan gigi yang bersangkutan, yang disebabkan oleh timbunan cairan kista. Pada kasus semacam itu, apeks-apeks gigi yang bersangkutan menjadi renggang sehingga mahkota gigi keluar dari lengkung. Gigi juga dapat menjadi goyang. Bila dibiarkan tidak terawat, suatu kista dapat terus tumbuh dan merugikan rahang atas maupun rahang bawah (Grossman *et al.*, 1995: 102).

Pulpa gigi dengan kista radikuler tidak bereaksi terhadap stimuli listrik atau termal dan hasil tes klinis lainnya adalah negatif kecuali radiograf. Pasien mungkin melaporkan adanya riwayat sakit sebelumnya. Biasanya pada pemeriksaan radiografi terlihat tidak adanya kontinuitas lamina dura, dengan suatu daerah rarefaksi. Daerah radiolusen biasanya bulat, kecuali bila mendekati gigi sebelahnya sehingga berbentuk mendatar atau oval. Daerah radiolusen lebih besar dari granuloma dan dapat meliputi lebih dari satu gigi. Ukuran maupun bentuk daerah rarefaksi bukan indikasi definitif suatu kista (Grossman *et al.*, 1995: 103). Sedang menurut Yunus (2005: 403) kista nampak pada radiografi sebagai daerah bulat dengan radiolusen yang merata, dibatasi oleh margin tipis radiopak.

2.4.4 Diagnosa banding

Gambaran radiografik kista akar yang kecil tidak dapat dibedakan dari gambaran granuloma. Meskipun suatu perbedaan positif antara suatu kista dan granuloma tidak dapat dibuat dari radiograf saja, sifat-sifat tertentu dapat memberi kesan adanya suatu kista. Suatu kista biasanya lebih besar dari granuloma dan dapat menyebabkan akar berdekatan merenggang karena tekanan terus menerus dari akumulasi cairan kista. Harus dibedakan suatu kista radikuler dari kavitas tulang yang normal, seperti misalnya foramen insisi. Suatu kavitas normal kelihatan terpisah dari apeks akar pada radiograf yang diambil pada sudut yang berlainan, sedangkan suatu

kista tetap terikat pada apeks akar tanpa memperhatikan sudut pengambilan radiograf. Suatu kista radikuler juga harus dibedakan dari suatu kista globulomaksiler, yang merupakan kista fissural yang berkembang pada rahang atas diantara akar gigi lateral dan gigi kaninus. Suatu kista globulomaksiler bukanlah hasil matinya pulpa dan dapat di marsupialisasi dan kemudian diambil serta dibersihkan seluruhnya tanpa melibatkan vitalitas pulpa gigi didekatnya. Suatu kista radikuler juga harus dibedakan dari suatu kista tulang traumatik, yang disebut juga kista hemoragik atau kista ekstrasvasasi, yang merupakan suatu kavitas cekung tidak dilapisi epitel, tetapi oleh jaringan penghubung fibrous (Grossman *et al.*, 1995: 103).

2.4.5 Histopatologi

Kista radikuler terdiri dari suatu kavitas yang dilapisi oleh epitelium skuamus berasal dari sisa sel Malassez yang terdapat dalam ligamen periodontal. Secara mikroskopis, karena suatu kista berasal dari granuloma dengan helaian epitelium, lesinya adalah suatu granuloma dengan suatu kavitas yang dilapisi oleh epitelium skuamus bertingkat. Kista dikelilingi oleh jaringan penghubung yang diinfiltrasi oleh limfosit, sel plasma, dan PMN. Kavitas kista mengandung debris dan bahan eosinofilik. Jaringan penghubung mempunyai belahan kolesterol, makrofag dan sel-sel raksasa (Grossman *et al.*, 1995: 104). Kista radikuler merupakan suatu kantung yang dibentuk pada ujung akar dan terdiri dari membran epitel yang mengelilingi lumen dibagian tengah atau celah yang diisi oleh cairan sel yang sama isinya dengan granuloma (Sommer *et al.*, 1961: 330).

2.5 Angiogenesis

2.5.1 Definisi

Istilah angiogenesis berarti terjadi pertumbuhan suatu pembuluh darah baru (Guyton & Hall, 1997: 256). Begitu juga Mikulic (2000: 1) mendefinisikan angiogenesis sebagai pembentukan pembuluh darah baru. Sedangkan menurut Kleinheinz *et al.* (2005: 1310) menyatakan bahwa angiogenesis sebagai

perkembangan pembuluh darah baru dari belum adanya pembuluh darah disekitar jaringan dan tampak seperti kumpulan air terjun.

2.5.2 Faktor-Faktor Pertumbuhan Angiogenesis

Sejak tahun 1970 Folkman dalam Mikulic (2000: 1) mempelajari keterlibatan faktor-faktor pertumbuhan angiogenik pada perkembangan tumor. Angiogenesis terutama terjadi sebagai respon terhadap adanya faktor angiogenik yang dilepaskan dari jaringan iskemik, jaringan yang sedang tumbuh dengan cepat, atau jaringan yang memiliki kecepatan metabolik tinggi yang sangat berlebihan.

Telah ditemukan beberapa faktor angiogenik serupa, yang hampir seluruhnya berupa peptida kecil. Tiga dari faktor yang telah dikenali dengan baik adalah faktor pertumbuhan sel endotel, faktor pertumbuhan fibroblas dan angiogenin, yang masing-masing telah diisolasi dari tumor atau dari jaringan lain yang memiliki suplai darah yang tidak mencukupi. Dianggap, ini merupakan akibat dari defisiensi oksigen jaringan, zat-zat makanan lainnya, atau keduanya yang menimbulkan pembentukan faktor angiogenik (Guyton & Hall, 1997: 256).

Bila jaringan tumbuh, maka pembuluh darah harus berproliferasi, jika jaringan mempertahankan penyediaan darah yang normal. Delapan faktor berbeda yang meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru telah diisolasi dan ditentukan sifatnya: bentuk asam dan basa faktor pertumbuhan fibroblast (*FGF= fibroblast growth factor*), bentuk α dan β faktor pertumbuhan transformasi ($TGF- \alpha$ dan $TGF- \beta$), angiogenin dan faktor nekrosis tumor ($TNF- \alpha$), yang semuanya merupakan polipeptida, ditambah nikotinamid dan molekul lebih rumit yang mengandung nikotinamid. Faktor ini bekerja dalam banyak cara berbeda yang sulit dipahami untuk menyebabkan lebih banyak pembuluh darah terbentuk didalam jaringan yang sedang tumbuh dan pada tumor (Ganong, 2001: 544).

Menurut Henry (1999:1537) faktor-faktor angiogenik antara lain:

a. Angiopoietin

Molekul spesifik yang merupakan salah satu golongan sel endotel. Terdiri dari

angiopoietin 1 hingga 4. Ang-1 dan -2 terikat pada tirosin kinase. Khusus Tie-2 pada sel endotel. Ang-1 bertindak sebagai agonis dan melibatkan diferensiasi sel endotel dan stabilisasi. Sebaliknya Ang-2 terikat pada Tie-2 dan menghalangi terikatnya Ang-1 ke reseptor, sehingga terjadi ketidakstabilan sel endotel dan kemunduran vaskuler (Fidler *et al.*, dalam DeVita *et al.*, 2001: 138).

b. Faktor-faktor pertumbuhan fibroblas (FGF)

Sitokin ini termasuk bagian dari sembilan faktor. Salah satu yang terpenting pada miokardium adalah faktor dasar pertumbuhan fibroblas (bFGF). Merupakan suatu zat mitogen (meningkatkan mitosis) dan memiliki sifat angiogenik. Pada hewan coba diperlihatkan bahwa FGF meningkatkan penyatuan dan fungsi miokardial pada iskemi akut dan kronis (Mikulic, 2000: 5). bFGF dapat memperantarai semua langkah dalam angiogenesis (Robbins *et al.*, 1999: 49).

Fibroblas memiliki kemampuan dalam memproduksi MMP dan mensintesis kolagen ekstraseluler yang berperan dalam degradasi dan rekonstruksi vaskularisasi (Hendrik, 2005: 179)

c. Faktor stimulus kumpulan granulosit (*Granulocyte CSF/ G-CSF*)

Merupakan sitokin yang berperan dalam hematopoiesis. Berperan dalam perkembangan, diferensiasi dan ekspansi sel-sel mieloid. Merangsang diferensiasi sel progenitor dalam sumsum tulang menjadi sel yang spesifik dan sangat berperan pada pertahanan terhadap infeksi, selain itu dapat merangsang perkembangan neutrofil, merangsang proliferasi dan migrasi sel endotel (Baratawidjaja, 2004: 132).

d. *Hepatocyte growth factor/ HGF*

Meningkatkan proliferasi epitel dan sel-sel endotel serta sel hepar, meningkatkan motilitas sel (Robbins & Cotran, 2005: 95).

e. *Insulin-like growth factor/ IGF*

IGF-1 dihasilkan oleh makrofag, fibroblas dan sel-sel lain. Fungsinya menstimulasi sintesa dari proteoglikan sulfat, kolagen, migrasi keratinosit dan proliferasi fibroblas (Robbins & Cotran, 2005: 95).

f. Interleukin 8

Interleukin-8 adalah suatu kemotraktan kuat dan aktivator neutrofil serta diinduksi didalam makrofag teraktivasi dan sel endotel atau sitokin lain (IL-1 dan TNF) (Robbins *et al.*, 1999: 42).

g. Leptin

Memiliki efek pada maturasi seksual, hematopoiesis dan sistem-sistem lain. Aktivitas- aktivitas ini dapat diinterpretasikan sebagai sinyal adanya energi yang cukup untuk memberikan energi pada beberapa proses fisiologis (Rubin *et al.*, 2001: 345).

h. Platelet derivat faktor pertumbuhan (PDGF)

Penggunaan fungsi biologisnya oleh pengikat tiga macam reseptor enzim tirosin kinase khususnya reseptor PDGF- $\alpha\alpha$, terikat protein PDGF dengan spesifitas tinggi yang menghasilkan stimulasi pertumbuhan (Sulzbaher *et al.*, 2006: 1). PDGF berperan terhadap sintesa dan proliferasi sel fibroblas dan sintesis matriks ekstraseluler (Mulawarmanti, 2005: 177)

i. Proliferin

Merupakan proangiogenik yang menginduksi protein pada tikus (Fidler *et al.*, dalam DeVita *et al.*, 2001: 138).

j. Faktor pertumbuhan transformasi (α dan β)

TGF- β berperan terhadap sintesa dan proliferasi sel fibroblas dan sintesa matriks ekstraseluler (Mulawarmanti, 2005: 177). TGF- β khususnya penting dalam membantu deposisi jaringan fibrosis (lihat Tabel 2.1). Faktor ini menginduksi migrasi fibroblas dan proliferasi sebagaimana halnya biometalloproteinase matriks seluler. TGF- β oleh karenanya diduga memainkan peran penting dalam fibrosis radang kronik.

k. Faktor nekrosis tumor (TNF- α)

Dihasilkan oleh monosit, limfosit dan makrofag (Ardo & Sunariani, 2005: 317).

l. Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Sitokin ini diproduksi oleh sel endotel dalam keadaan hipoksia dan efeknya

digunakan untuk mengikat dua tipe reseptor enzim tirosin kinase pada sel endotel. Reseptor-reseptor VEGF ada dua yaitu:

- 1). Yang bertanggungjawab pada pembentukan sel-sel endotel di pembuluh.
- 2). Induksi migrasi dan proliferasi sel-sel endotel (Mikulic, 2000: 2).

Tabel 2.1 *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β)

| | |
|---------------|---|
| Sel penghasil | trombosit, makrofag, sel lain |
| Bentuk | inaktif |
| Fungsi | kemotaksis monosit migrasi fibroblas proliferasi fibroblas kolagen dan ECM |

Sumber: Robbins *et al.*, 1999: 51.

2.5.3 Penghambat Angiogenesis

Kemungkinan keberadaan penghambat angiogenesis pertama diusulkan sejak tahun 1970, tetapi tidak sampai sepuluh tahun belakangan molekul antiangiogenik diperkenalkan. Protamin dan platelet faktor 4 salah satu diantara penghambat angiogenesis pertama yang dipelajari pada tahun 1980-an, diikuti oleh steroid angiostatik, dan ketika penemuan pada tahun 1985 fumagilin dan sintesis senamanya merupakan inhibitor angiogenesis dan kemudian interferon- α 2a sebagai penghambat angiogenesis (Folkman dalam DeVita *et al.*, 1997: 3078).

Penghambat angiogenesis antara lain

- a. Trombospondin-1 dan fragmen bagian dalam dari trombospondin-1.
- b. Angiostatin.
- c. Endostatin.
- d. Vasostatin.
- e. Penghambat *vascular endothelial growth factor*(VEGF).
- f. Bagian dari *platelet factor-4*.
- g. Derivat prolaktin.
- h. Restin.
- i. *Proliferine-related protein*.

- j. SPARC: *cleavage product*.
- k. *Osteopontin cleavage product*.
- l. Interferon- α - β .
- m. METH-1 dan METH-2.
- n. Angiopoietin-2.
- o. Fragmen anti trombin.
- p. *Interferon-inducible protein-10* (Fidler *et al.*, dalam DeVita *et al.*, 2001: 141).

Bahan tertentu lainnya, seperti hormon steroid, memiliki efek yang tepat berlawanan pada pembuluh darah, kadang-kadang bahkan menyebabkan disolusi sel-sel vaskuler dan menghilangkannya pembuluh. Oleh karena itu, pembuluh darah dapat meningkat bila dibutuhkan atau pada saat lain dapat menghilang (Guyton & Hall, 1997: 257).

2.5.4 Jenis Angiogenesis

Angiogenesis terdiri dari dua mekanisme yang berbeda, *endothelial sprouting* dan *intussusceptive microvascular growth* (Frontczak-Baniewicz & Walski, 2002: 1).

a. *Sprouting Angiogenesis*

Sprouting angiogenesis semula diketahui hanya bentuk dari angiogenesis. Ini sangat sederhana dan terjadi dalam beberapa tingkatan (Burri *et al.*, 2004: 1). Proses *sprouting* berdasarkan pada migrasi sel-sel endotel, proliferasi dan pembentukan pembuluh darah (Frontczak-Baniewicz & Walski, 2002: 1). Pertama, menurunkan *basement membrane* untuk menyediakan sel-sel endotel untuk keluar dari dinding pembuluh. Ketika proliferasi sel-sel endotel hingga mengelilingi matriks dan bentuk tunas kuat yang menghubungkan pembuluh yang berdekatan. Tunas ini kemudian penuh dengan lumen pembuluh baru seperti migrasi sel ke tempat angiogenesis. *Sprouting* lambat pada proliferasi sel tetapi mampu mencapai lintasan celah baru di sistem vaskuler (Burri *et al.*, 2004: 1).

b. *Intussusceptive Angiogenesis*

Splinting angiogenesis, juga diketahui sebagai *intussusception*, pertama kali diamati pada tikus yang baru lahir (Burri *et al.*, 2004: 2). *Intussusceptive microvascular growth* merupakan pemisahan keberadaan lumen pembuluh oleh pembentukan dan penempatan kolom-kolom endotel hingga lumen pembuluh (Frontczak-Baniewicz & Wilski, 2002: 1). Pada tipe pembentukan pembuluh ini, dinding kapiler diperluas sampai lumen untuk membagi satu pembuluh menjadi dua. Terdapat empat fase *intussusceptive angiogenesis*:

- 1) Dua dinding kapiler yang berlawanan membentuk suatu zona titik pertemuan.
- 2) Pertemuan sel endotel digabungkan dan dua lapis pembuluh dilubangi untuk menyediakan faktor-faktor pertumbuhan dan sel-sel berpenetrasi hingga ke lumen.
- 3) Inti dibentuk diantara dua pembuluh baru pada zona titik pertemuan yang diisi dengan perisit dan miofibroblas. Sel-sel ini mulai membentuk serat-serat kolagen sampai inti untuk memberikan matriks ekstraseluler bagi pertumbuhan lumen pembuluh.
- 4) Inti sempurna tanpa perubahan struktur dasar.

Intussussepsi adalah penting karena merupakan pembentukan kembali dari sel-sel yang ada. Intussussepsi menyediakan peningkatan-peningkatan vaskuler dari kapiler tanpa peningkatan jumlah sel endotel yang sama (Djonof *et al.*, 2003: 2-3).

2.5.5 Proses Angiogenesis

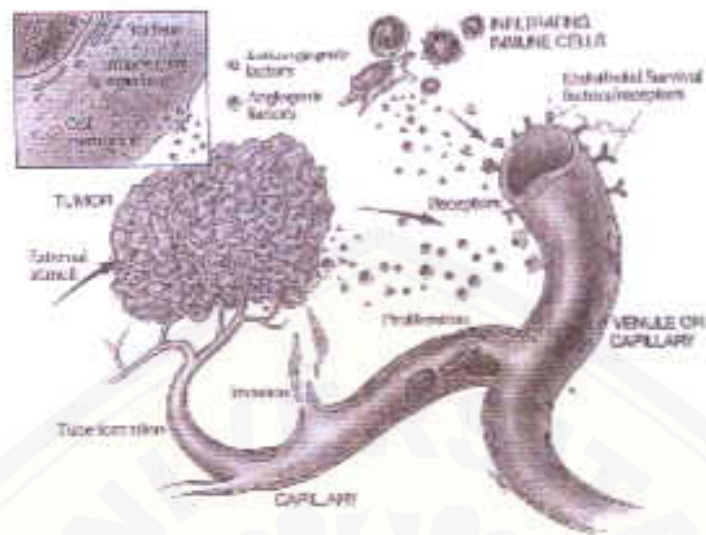
Sel-sel untuk tumbuh dan berkembang biak memerlukan pasokan darah. Bila pasokan darah tidak cukup, pertumbuhan sel itu akan terganggu, karena perfusi tidak mencukupi. Diperkirakan perfusi hanya mencukupi sampai sejauh 100-150 μm atau setebal 10-15 lapisan sel dari kapiler yang terdekat. Di luar itu perfusi sel tidak cukup untuk hidup dan sel menjadi nekrosis (Sukardja, 2000: 75-76).

Secara fisiologis, mulainya angiogenesis antara 1-2 hari setelah rangsangan, hampir pada setiap regenerasi jaringan. Pelepasan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) harus sampai kurang dari 48 jam, hal ini diketahui sebagai waktu

pengaktifan angiogenesis pada setiap perbaikan luka (Kleinheinz *et al.*, 2005: 1310-1311). Pada orang dewasa, hal ini merupakan proses normal seperti pada penyembuhan luka dan proses patologis seperti pada perluasan dan penyebaran tumor yang membutuhkan pembentukan pembuluh darah baru (Roberts *et al.*, 2004: 1532).

Proses angiogenesis terdiri atas beberapa bagian, rangkaian dan tahap yang saling berhubungan. Hal ini dimulai dengan degradasi lokal dari membran dasar disekitar kapiler, diikuti oleh masuknya stroma disekitar oleh lapisan dalam sel endotel kearah stimulus angiogenik. Perpindahan sel-sel endotel disertai proliferasi sel-sel endotel dan pengorganisasian mereka hingga terbentuk struktur tiga dimensi yang berhubungan dengan struktur serupa untuk menjadi suatu jaring-jaring pembuluh darah baru (lihat Gambar 2.4) (Fidler *et al.*, dalam DeVita *et al.*, 2001: 137).

Angiogenesis meliputi pengaktifan sel-sel endotel yang secara normal diam dan menyebabkan pembuluh darah kecil yang ada berunas dengan koordinasi yang meliputi migrasi, proliferasi dan diferensiasi yang akan menimbulkan pembuluh darah baru. Aktifitas awal pada proses ini dengan kontrol dari fakfor-faktor pertumbuhan angiogenik termasuk bagian endotel khususnya *vascular endothelial growth factors* dan yang lain seperti *platelet derivet growth factor* serta faktor pertumbuhan fibroblas, yang dapat bertindak sebagai non-endotel tapi juga seperti sel-sel endotel (Brindle *et al.*, 1999: 150C).



Gambar 2.4 Proses angiogenesis. Proses angiogenesis adalah serangkaian mata rantai dan tahap yang berurutan yang berperan penting untuk perkembangan vaskularisasi kebutuhan darah (Sumber: Fidler *et al.*, dan DeVita *et al.*, 2001: 138).

Pada dasarnya seluruh faktor angiogenik menimbulkan pertumbuhan pembuluh baru dalam cara yang sama. Mereka menyebabkan pembuluh baru tumbuh dari vena kecil atau, kadang-kadang kapiler. Langkah pertama adalah disolusi membran basal sel endotel pada titik pertumbuhan. Hal ini diikuti oleh reproduksi cepat dari sel-sel endotel baru yang kemudian mengalir keluar dari dinding pembuluh di medula yang memanjang ke arah sumber faktor angiogenik. Sel-sel dalam setiap medula terus menerus membelah diri dan akhirnya melipat ke dalam tabung. Selanjutnya, tabung dihubungkan dengan tabung lain yang bertunas dari pembuluh donor lain dan membentuk lengkung kapiler dimana darah mulai mengalir melaluinya. Jika aliran cukup besar, sel-sel otot polos akhirnya masuk ke dalam dinding, sehingga beberapa pembuluh baru akhirnya tumbuh menjadi arteriol kecil, atau bahkan arteri besar. Jadi, angiogenesis menjelaskan cara dimana faktor metabolik dalam jaringan lokal dapat menyebabkan pertumbuhan pembuluh baru (Guyton & Hall, 1997: 256).

Proses angiogenesis berjalan secara bertahap yaitu:

- a. Sel endotel pembuluh darah dirangsang untuk mengadakan proliferasi dan mengadakan lisis membran basal dan matriks pembuluh darah. Ada beberapa protein yang dapat merangsang angiogenesis seperti: FGF (*fibroblast growth factor*), UPA (*urokinase type plasmin activator*), TGF β -1 (*transforming growth factor β -1*), TIMP-2 (*tissue inhibitor of metallo-proteinase tipe-2*) dan sebagainya. Ada pula protein yang dapat menghambat angiogenesis seperti: TIMP (*tissue inhibitor of metallo proteinase*), PAI (*plasmin activator inhibitor*), *collagenase inhibitor type IV*, *inhibitor serine proteinase*.
- b. Untuk dapat menghancurkan matriks pembuluh darah, sel endotel mengeluarkan enzim kolagenase tipe IV, TIMP-2 dan serine proteinase. Adanya inhibitor enzim kolagenase tipe IV, TIMP dan inhibitor serine proteinase akan menghambat pertumbuhan endotel ke stroma ekstrasvaskuler.
- c. Setelah terjadi lisis matriks pembuluh darah sel-sel endotel mengadakan migrasi ke jaringan stroma perivaskuler, membentuk tunas pembuluh darah baru.
- d. Tunas itu kemudian tumbuh membentuk mikrovaskuler tubulus dan loop pembuluh darah, sehingga darah dapat mengalir (Sukardja, 2000: 76)

2.5.6 Angiogenesis pada Jaringan Granulasi

Pembentukan jaringan granulasi timbul sejak awal penyembuhan. Perlu diingat bahwa makrofag mulai tertimbun pada lokasi radang dalam 48 jam dan segera dimulai pembersihan jaringan nekrosis, termasuk neutrofil yang mati dan akan mati. Meskipun makrofag merupakan komponen leukosit yang terbesar dari jaringan granulasi, juga didapati campuran sel-sel radang lainnya seperti limfosit, eosinofil, basofilia jaringan dan beberapa neutrofil yang masih tertinggal (Robbins & Kumar, 1995: 55). Sangat penting penemuan baru-baru ini ialah adanya sifat-sifat reparatif dari sel-sel ini. Sel ini mensekresikan faktor-faktor pertumbuhan untuk sejumlah sel, termasuk fibroblas dan sel endotel (faktor pemicu fibroblast mungkin berkaitan dengan interleukin) (Bellanti, 1993: 1953). Produk sekretorik makrofag menginduksi

perubahan karakteristik radang kronik, destruksi jaringan (protease dan radika bebas), neovaskularisasi, proliferasi fibroblas (faktor pertumbuhan), akumulasi jaringan ikat (faktor pertumbuhan dan sitokin) dan remodeling (kolagenase) (Robbins *et al.*, 1999: 47).

Kapiler-kapiler masuk ke daerah jejas disertai pembentukan tunas-tunas yang berasal dari pembuluh darah yang tidak rusak pada tepi luka. Perlu dicatat bahwa makrofag mengeluarkan faktor yang merangsang neovaskularisasi/ angiogenesis. Pada awalnya tunas kapiler merupakan tonjolan kecil sel-sel endotel yang kemudian membentuk lumen dan berisi darah. Pembuluh darah yang baru dibentuk dengan mudah melakukan protein dan leukosit yang memasuki ruang ekstrasel (Robbins & Kumar, 1995: 55).

2.6 Sistem Sirkulasi

2.6.1 Arteri

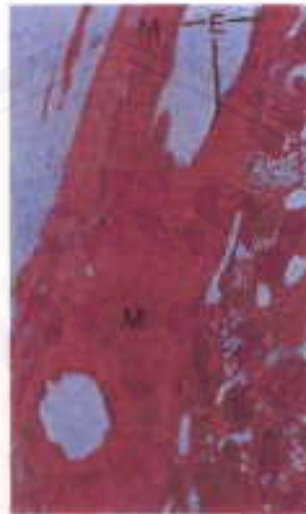
Merupakan suatu rangkaian pembuluh aferen, yang setelah bercabang akan mengecil, dengan fungsi mengangkut darah, bersama nutrisi dan oksigen ke jaringan. Struktur ini mengangkut darah ke jaringan. Mereka tahan terhadap perubahan tekanan darah pada bagian awal dan mengatur aliran darah pada bagian terminal.

Arteri digolongkan berdasarkan ukurannya menjadi arteriol, arteri muskular dengan garis tengah sedang atau besar, dan arteri elastis besar (Janqueira & Carlos, 1997: 216). Semua terdiri atas tiga lapisan konsentris, dari dalam ke luar, tunika intima, tunika media dan tunika adventisia (Craigmyle, 1994: 45). Umumnya dinding arteri lebih tebal dari dinding vena bila pembuluh dengan garis tengah sama dibandingkan.

a. Arteriol

Biasanya bergaris tengah kurang dari 0,5 mm dan memiliki lumen relatif sempit. Lumen dilapisi sel endotel (lihat Gambar 2.5). Terdapat granula Weibel-Palade yang hanya terdapat pada sel endotel pembuluh darah yang lebih besar dari kapiler. Granula ini mengandung sebuah protein dari mekanisme koagulasi darah yang dikenal

sebagai fungsi von Willebrand (faktor VIII). Lapisan subendotel sangat tipis, dan tidak terdapat lamina elastika interna kecuali pada arteriol yang lebih besar. Mediannya muskular dan umumnya terdiri atas 1-5 lapisan sel otot polos yang tersusun sirkular. Adventisiannya tipis (Janqueira & Carlos, 1997: 216).

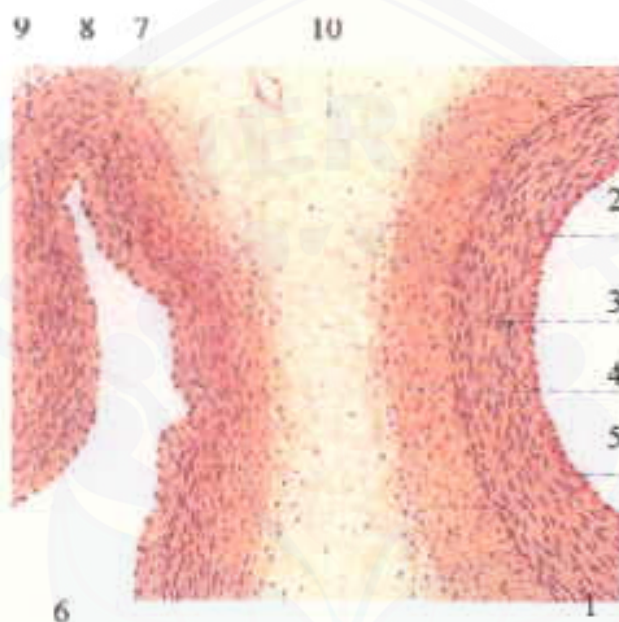


Gambar 2.5 Arteriol. Arteriol ini, di dalam simpai kelenjar suprarenal, terpotong secara melintang (bawah) dan memanjang (atas). Pada bagian tengah, irisan melalui dinding dan menampilkan susunan melingkar sel-sel otot polos. Inti sel-sel endotel (E) tampak memanjang, dan tunika media terdiri atas selapis sel otot polos (M). (H & E. Pembesaran kuat) (Sumber: Leeson *et al.*, 1993: 125).

b. Arteri muskular

Kebanyakan arteri yang dinamai dalam tubuh manusia adalah arteri muskular. Intimanya serupa dengan pada arteriol kecuali lapis subendotel sedikit lebih tebal dan sedikit otot polos. Lamina elastika interna tampak mencolok (Janqueira & Carlos, 1997: 215). Dinding arteri tipe ini relatif tebal yang terutama disebabkan banyaknya serat otot didalam tunika media (Leeson *et al.*, 1996: 255). Tunika media dapat mengandung sampai 40 lapis sel otot polos, meskipun jumlah lapisan ini berangsur berkurang dengan makin kecilnya arteri itu. Sel-sel ini bercampur dengan lamel elastin, sedikit fibroblas, dan sel lemak. Juga terdapat pembuluh limfe, vasa vasorum, dan saraf dalam adventisia, dan struktur ini dapat mencroboos sampai bagian luar

media (lihat Gambar 2.6) (Janqueira & Carlos, 1997: 216). Bagian luar, tunika adventisia berbaaur dengan jaringan ikat disekitarnya tanpa batas yang jelas diantara keduanya (Leeson *et al.*, 1996: 255). Arteri (muskuler) yang lebih kecil dan berukuran sedang juga disebut arteri distribusi, mengatur aliran darah ke organ-organ dan jaringan tubuh yang berbeda disesuaikan kebutuhannya (Leeson *et al.*, 1993: 114).



Gambar 2.6 Potongan melintang dari arteri yang sama dengan tipe muskular beserta vena. Struktur tunika media yang khas dapat dipakai sebagai kriteria dalam diagnosis banding. Arteri terdiri dari sel-sel otot polos yang rapat, pada vena sebaliknya jauh lebih longgar mengandung lebih banyak elemen-elemen jaringan ikat (serat kolagen dan serat elastis). Lamina elastika interna pada arteri jauh lebih menonjol dibandingkan dengan vena yang berhubungan, tetapi pada vena juga ada (H & E. 65x) (Sumber: Welsch & Ulrich, 1996: 118).

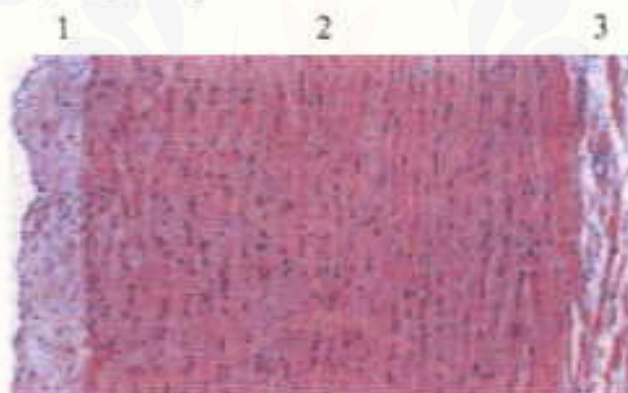
Keterangan:

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| 1 = arteri | 6 = vena |
| 2 = tunika intima arteri | 7 = tunika intima vena |
| 3 = tunika media arteri | 8 = tunika media vena |
| 4 = tunika adventisia arteri | 9 = tunika adventisia vena |
| 5 = elastika interna arteri | 10 = jaringan lemak |

c. Arteri elastis besar

Arteri ini mencakup aorta serta cabang besarnya (Janqueira & Carlos, 1997: 217). Dindingnya relatif tipis dibandingkan ukuran pembuluh ini (Leeson *et al.*, 1996: 255). Warnanya kekuningan karena kumpulan elastin dalam media. Arteri jenis ini memiliki ciri sebagai berikut:

Intima, lebih tebal dari lapisan yang sama pada arteri muskular, dilapisi oleh sel-sel endotel (Janqueira & Carlos, 1997: 217). Sel endotel berbentuk poligonal tidak memanjang seperti pada arteri yang lebih kecil. Lapisan subendotel terdiri atas serat elastin dan kolagen serta tebaran fibroblas. Di bagian dalam tunika intima terdapat berkas-berkas kecil serta otot polos. Sejumlah besar serat elastin terutama tersusun memanjang, berjalan di bagian dalam lapis subendotel dan melintas menuju membran elastika tunika media yang paling dalam (Leeson *et al.*, 1996: 255).



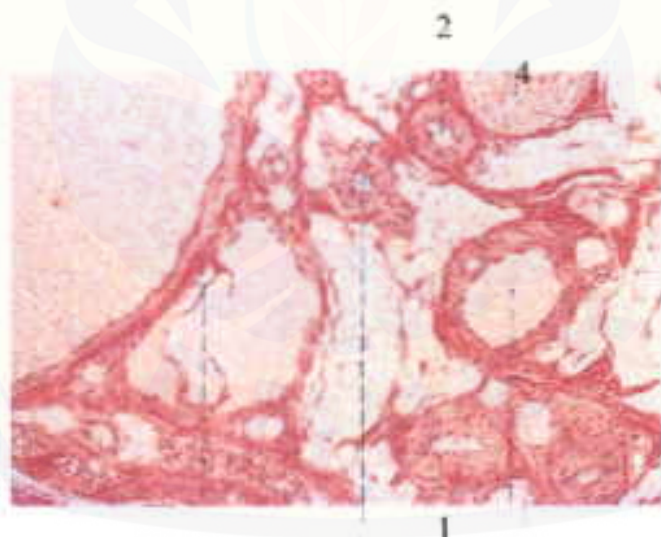
Gambar 2.7 Aorta manusia. Tunika intima (1) yang relatif lebar menunjang endotel di bagian dalam dan mengandung sel-sel otot polos dan sel-sel bebas. Pada pembesaran rendah tunika media (2) yang lebar tampak homogen dan terutama terdiri dari otot polos, serat elastis dan lamela (sedikit bergelombang, berwarna merah), serat kolagen dan proteoglikan. adventisia (3). (H & E. 100x) (Sumber: Welsch & Ulrich, 1996: 118).

Tunika media, terdiri atas satu seri lamina elastis perforata yang jumlahnya bertambah sesuai dengan umur (40 pada bayi yang baru lahir; 70 pada orang dewasa) (Janqueira & Carlos, 1997: 217). Mereka saling berhubungan membentuk jaringan-jaring yang rumit. Ruang-ruang diantara membran elastin tersebut mengandung fibroblas,

bahan dasar amorf, jala-jala serat elastis halus, dan serat otot polos. Sel-sel otot polosnya mempunyai banyak tonjolan pendek yang terpancang pada jaring-jaring membran elastin (Leeson *et al.*, 1996: 255). Serta tunika adventisia, yang tidak memiliki lamina pembatas luar, relatif kurang berkembang, dan mengandung serat elastis dan kolagen (lihat Gambar 2.7) (Janqueira & Carlos, 1997: 217).

2.6.2 Vena

Struktur ini mengembalikan darah ke jantung, dibantu oleh aktivitas otot polos dan katub-katub khusus (Janqueira & Carlos, 1997: 219). Kaliber vena umumnya lebih besar daripada arteri, tetapi dindingnya jauh lebih tipis yang terutama disebabkan oleh berkurangnya unsur otot dan elastinnya (lihat Gambar 2.8 dan Gambar 2.9) (Leeson *et al.*, 1996: 255). Pembuluh darah vena juga digolongkan menjadi tiga yaitu venul, vena kecil dan sedang dan vena besar (Leeson *et al.*, 1993: 114).



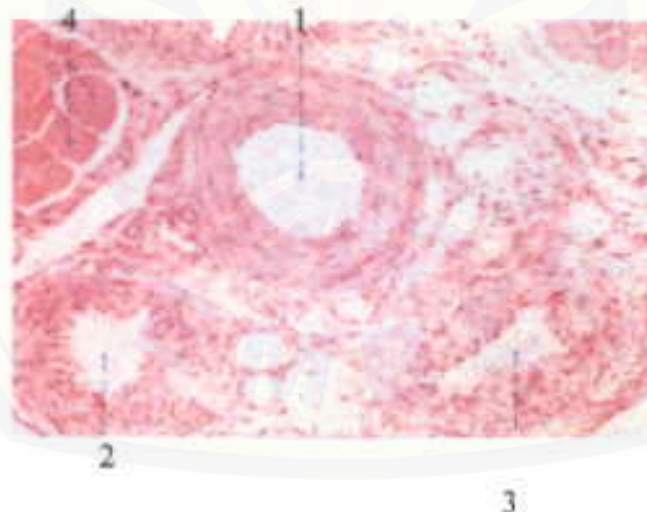
Gambar 2.8 Gambar iktisar pembuluh darah dan pembuluh limfe kecil dari *funiculus spermaticus* manusia. Dalam keadaan khusus seperti ini, dinding vena (2) sangat kuat menyerupai arteri (2), tetapi dapat dibedakan melalui jumlah nukleusnya yang sedikit dan distribusinya tidak teratur di dalam sel media. terlihat profil potongan valvula (3) di dalam lumen potongan suatu trunkus limfatikus besar. Nerves (4). (H & E. 60x) (Sumber: Welsch & Ulrich, 1996: 122).

a. Venul

Venul memiliki dinding yang sangat tipis. Tunika adventisia relatif lebih tebal. Tunika media pada venul kecil biasanya hanya mengandung perisit kontraktil, dengan sedikit sel-sel otot polos (Janqueira & Carlos, 1997: 219). Saat garis vena mencapai 50 μm , mulai terdapat serat otot polos diantara endotel dan jaringan ikat (Leeson *et al.*, 1996: 255).

b. Vena kecil dan sedang.

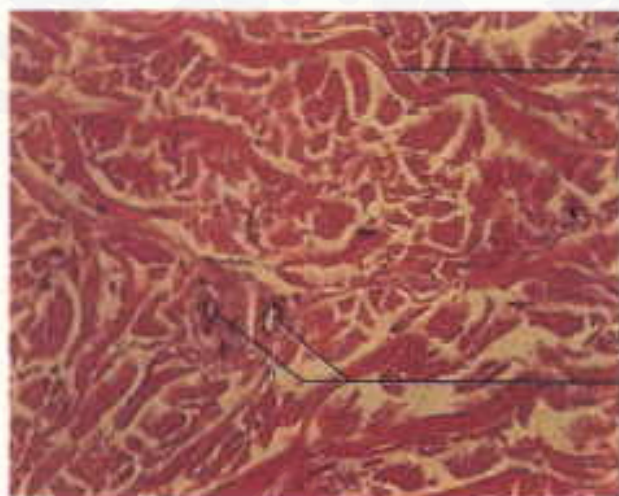
Garis tengahnya berkisar antara 1-9 mm (Leeson *et al.*, 1996: 255). Lapis intima umumnya memiliki lapis subendotel, namun tidak selalu ada. Lapis media terdiri atas berkas kecil sel otot polos, berbaur dengan serat retikulin dan jalinan halus serat elastin. Lapisan adventisia yang fibrosa berkembang baik. Vena kecil dan sedang memiliki katup dibagian dalamnya. Katup ini terdiri atas dua lipatan semilunar dari tunika intima yang terjalur kedalam lumen, terdiri atas jaringan ikat elastis dan kedua sisinya dilapisi endotel (Janqueira & Carlos, 1997: 220).



Gambar 2.9 Arteri kecil (1) dengan otot yang sangat kuat bersama vena (2 dan 3) di dalam *funiculus spermaticus* manusia, ketebalan dinding hampir sama, tetapi perhatikan perbedaan dalam jumlah dan keteraturan susunan nukleus di dalam sel media. Pada sudut kiri dan kanan atas gambar terlihat potongan melintang serat otot skelet (M. Cremester) (4). (H & E. 60 x) (Sumber: Welsch & Ulrich, 1995: 125).

c. Vena besar.

Tunika intimanya berstruktur sama dengan vena yang lebih kecil, tetapi sedikit lebih tebal (Janqueira & Carlos, 1997: 220). Tunika intima dapat mengandung sejumlah otot polos memanjang. Tunika medianya kurang berkembang dan otot polos pembentuknya sangat berkurang atau tidak ada. Tunika adventisiannya paling tebal dari ketiga lapisannya, dan terdiri atas tiga lapis. Tepat diluar tunika media, berupa suatu lapis mengandung jaringan ikat padat fibroelastis dengan serat kolagen kasar, yang sering tersusun berbentuk uliran terbuka. Daerah tengah mengandung banyak serat otot memanjang dan yang paling luar hanya terdiri atas jalinan serat kolagen kasar dan serat elastin (Leeson *et al.*, 1996: 256).



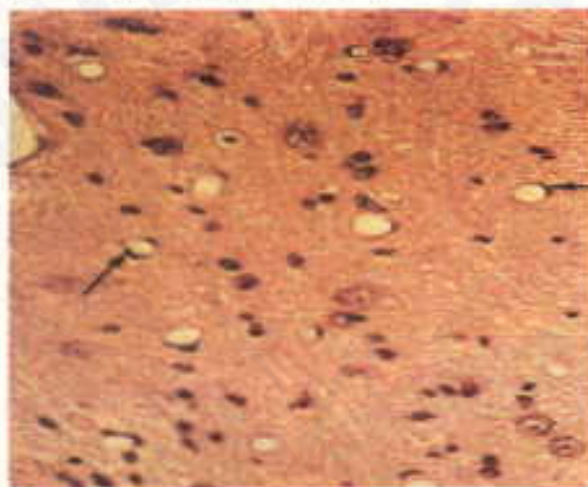
Gambar 2.10 Pembuluh darah kapiler (1) dan serat kolagen (2)
(Sumber: Tortora, 1996: 305).

2.6.3 Kapiler

Kapiler merupakan jalinan difus saluran-saluran halus, yang beranastomosis secara luas dan melalui dinding pembuluh inilah terjadi pertukaran antara darah dan jaringan. Kapiler mempunyai variasi struktur yang memungkinkan adanya perbedaan derajat pertukaran metabolik antara darah dan jaringan sekitarnya (Janqueira & Carlos, 1997: 209).

Kapiler merupakan unit terkecil dari sistem vaskuler darah, dengan lumen

sekitar $8\mu\text{m}$ yang memungkinkan butir-butir darah melewatinya satu-satu. Kapiler-kapiler membentuk suatu anyaman tiga dimensi yang disebut *capillary bed* (Craigmyle, 1994: 47). Kapiler terdiri atas satu lapis sel endotel yang berasal dari mesenkim, tergulung membentuk saluran dan menutupi ruang silindris (lihat Gambar 2.10). Panjangnya bervariasi dari 0,25 mm sampai 1 mm (khas bagi jaringan otot). Bila terpotong secara melintang, tampak dindingnya terdiri atas bagian dengan satu atau lebih sel. Permukaan luar sel-sel ini biasanya duduk diatas sebuah lamina basal, yaitu produk dari endotel (Janqueira & Carlos, 1997: 211). Struktur dinding bervariasi dari satu organ ke organ lain (Ganong, 2001: 557).



Gambar 2.11 Kapile: Penampang substansia grisea medula spinalis ini memperlihatkan sejumlah kapiler. Inti gelap sel endotelnya terlihat (panah). (H&E) (Sumber: Craigmyle, 1994: 48).

Pada umumnya, sel endotel berbentuk polygonal, berukuran $10 \times 30\mu\text{m}$ bila dilihat dari atas. Mereka memanjang dalam aliran darah. Bagian intinya menonjol kedalam lumen kapiler (lihat Gambar 2.11 dan 2.12). Pada berbagai tempat sepanjang kapiler dan venul kecil, terdapat perisit yaitu sel mesenkimial dengan cabang sitoplasma panjang yang memeluk sebagian sel endotel. Selama cedera jaringan perisit berproliferasi dan berdiferensiasi untuk membentuk pembuluh darah baru dan sel-sel jaringan ikat, jadi turut berperan dalam proses penyembuhan (Janqueira &

Carlos, 1997: 211).

Pemberian ragan struktur dinding kapiler tersebut diatas sekarang menjadi dasar penggolongan kapiler menjadi tiga jenis yang utama yaitu sempurna, bertingkap dan sinusoidal (tidak sempurna) (Leeson *et al.*, 1996: 256). Kapiler dapat dikelompokkan menjadi empat tipe bergantung pada struktur sel endotel dan ada tidaknya lamina basal yaitu:

- Kapiler kontinu atau somatik, ditandai oleh adanya fenestra (tingkap) dalam dindingnya.
- Kapiler bertingkap atau viseral, ditandai adanya fenestra besar pada dinding sel endotel.
- Kapiler jenis ketiga juga kapiler bertingkap, tetapi di sisi tidak ada diafragma yang menutupi lubang-lubang (fenestra).
- Kapiler jenis keempat, kapiler sinusoid tidak berkesinambungan, mempunyai jalan yang berkelok-kelok dan garis tengah sangat besar (30-40 μm), dinding endotelnya tidak berkesinambungan, dan sel-sel endotel memperlihatkan banyak tingkap (*multiple fenestrations*) tanpa diafragma (Janqueira & Carlos, 1997: 212).



Gambar 2.12 Kapiler. Pada sajian tendon ini, terdapat sebagian peritendineum di antara dua berkas serat. Peritendineum mengandung sebuah kapiler, terpotong secara melintang (atas) dan memanjang (bawah). Inti endotel (panah) menonjol ke dalam lumen, dan sitoplasma sel-sel ini sangat tipis. Kapiler terbenam dalam jaringan ikat halus (merah muda). (H & E. Pembesaran kuat) (Sumber: Leeson *et al.*, 1993: 121)

2.7 Hipotesa

Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan, maka hipotesa penelitian ini adalah ada perbedaan angiogenesis antara dental granuloma dan kista radikuler.





BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Macam Penelitian

Penelitian ini adalah suatu penelitian observasional analitik.

3.2 Tempat penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Klinik Bedah Mulut RSGM UNEJ dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

3.3 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2005 - Juli 2006.

3.4 Identifikasi Variabel

3.4.1 Variabel Bebas

Angiogenesis

3.4.2 Variabel Tergantung

Dental granuloma dan kista radikuler

3.4.3 Variabel Terkendali

- a. Teknik pewarnaan
- b. Cara pengamatan
- c. Cara penghitungan

3.5 Sampel

Cara pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *total sampling*, peneliti mengambil seluruh lesi-lesi periapikal yang didiagnosa klinis sebagai dental granuloma pada Bedah Mulut RSGM UNEJ pada bulan Desember 2005 sampai

Januari 2006 dan didapatkan 18 sampel lesi periapikal yang kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologis dengan pewarnaan HE. Dari seluruh sampel tersebut secara HPA didapatkan 11 sampel dental granuloma dan 7 sampel kista radikuler. Jumlah sampel tersebut sudah memenuhi besar sampel minimum yang dapat diketahui dengan rumus dibawah ini:

$$N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{\delta^2}$$

Nilai Se^2 dan δ^2 sama, sedangkan $Z_{\alpha}=1,165$ ($\alpha=0,05$ satu arah) dan $Z_{\beta}= 0,84$ ($\beta=0,20$). Dengan demikian besar sampel adalah $N=4,2$ maka besar sampel minimum pada penelitian ini adalah 5 (Hinggins & Klimbau, 1985: 56).

3.6 Definisi Operasional

a. Dental granuloma

Jaringan granulasi yang terletak pada apek gigi, terbentuk dari reaksi inflamasi kronis. Kapsul granuloma merupakan suatu daerah pada dental granuloma yang banyak mengandung jaringan fibrous. Granulasi granuloma merupakan daerah di bagian tengah pada dental granuloma yang memiliki jumlah sel radang yang banyak.

b. Kista radikuler

Suatu kavitas tertutup atau kantung yang bagian dalamnya dilapisi epitelium dan pusatnya terisi cairan atau bahan semi solid dan bagian luar dibungkus suatu jaringan fibrous. Kapsul kista merupakan pembungkus atau selubung kista periapikal yang terdiri dari jaringan fibrous. Granulasi kista, daerah yang berada diantara jaringan fibrous dan epitel yang mengandung banyak sel radang.

c. Angiogenesis

Pertumbuhan pembuluh darah baru yang diketahui dengan cara menghitung dan membedakan densitas pembuluh darah tiap daerah hitung, baik pada daerah kapsul maupun granulasi pada dental granuloma dan kista radikuler.

3.7 Alat dan Bahan

3.7.1 Alat

- a. Mikrotom
- b. Pinset
- c. Rak kaca obyek
- d. Mikroskop cahaya (Leica)
- e. Scalpel
- f. Penghitung gratikule
- g. Oven
- h. Kuas
- i. Pemanas
- j. Watherbath

3.7.2 Bahan

- a. Dental granuloma
- b. Aquades
- c. Formalin 10%
- d. Parafin
- e. Alkohol Absolut
- f. Alkohol 95 %
- g. Formaldehide
- h. Cat HE
- i. Air
- j. Xylol
- k. *Formic Acid*
- l. Kaca obyek
- m. *Cover glass*
- n. Masker
- o. *Handscoon*

3.8 Tahap Dekalsifikasi

- a. Masukkan kedalam 10 % formalin minimal 72 jam, rendam di air selama 4 jam.
- b. Letakkan didalam larutan dekalsifikasi (*Formic acid* 90%) selama 10-12 hari.
- c. Ketika dekalsifikasi menunjukkan sempurna (dapat dipotong), potonglah gigi dan lanjutkan dekalsifikasi selama 24 jam untuk lebih menyempurnakan.
- d. Cuci pada air mengalir semalaman (16 jam) (Luna: 1968: 60).

3.9 Tahap Processing

a. Dehidrasi

Penarikan air dari dalam jaringan dengan menggunakan konsentrasi rendah ke tinggi (bertingkat).

Tahapan dehidrasi:

| | |
|---------------|------------------|
| Alkohol 70 % | : - (+ 15 menit) |
| Alkohol 80 % | : 1 jam |
| Alkohol 95% | : 2 jam |
| Alkohol 95 % | : 1 jam |
| Alkohol 100 % | : 1 jam |
| Alkohol 100 % | : 1 jam |
| Alkohol 100 % | : 1 jam |

b. Clearing (proses penjernihan)

Clearing agent (bahan *clearing*)→ Xylol

Tahapan Clearing:

- 1) Xylol : 1 jam
- 2) Xylol : 2 jam
- 3) Xylol : 2 jam

c. Impregnasi

Proses infiltrasi bahan *embedding* dalam jaringan pada suhu 56°- 60°C, caranya jaringan dibungkus dengan kertas saring yang sudah diberi label untuk

mencegah kekeliruan identitas sampel, kemudian dimasukkan ke dalam bahan *embedding* yaitu parafin (56° - 60°C).

Tahap impregnasi :

- 1) Parafin (56° - 58°C) : 2 jam
- 2) Parafin (56° - 58°C) : 2 jam
- 3) Parafin (56° - 58°C) : 2 jam

d. *Embedding*

Proses penanaman jaringan ke dalam suatu bahan *embedding*, yaitu parafin (56° - 60°C)

Tahap *embedding*:

- 1) Alat cetak blok parafin (besi berbentuk huruf L) diletakkan pada permukaan yang rata.
- 2) Parafin cair (56° - 60°C) dituangkan pada alat cetak blok lalu jaringan yang telah diimpregnasi dengan *surgical* dan diberi label dimasukkan pada parafin cair sampai parafin beku.
- 3) Parafin blok siap untuk dipotong, setelah dilepas dari alat cetak blok.

3.10 Tahap Pematangan

a. Persiapan pada tahap pematangan

- 1) Obyek glass diolesi dengan *meyer egg albumin*
- 2) Blok paraffin ditenmpelkan pada *holder* mikrotom

b. Pematangan dilakukan dengan mikrotom yang telah dibersihkan dengan kasa atau kertas saring yang telah dibasahi dengan xylol dengan arah tegak lurus

c. Ketebelan sayatan diatur dengan ukuran $6\ \mu\text{m}$

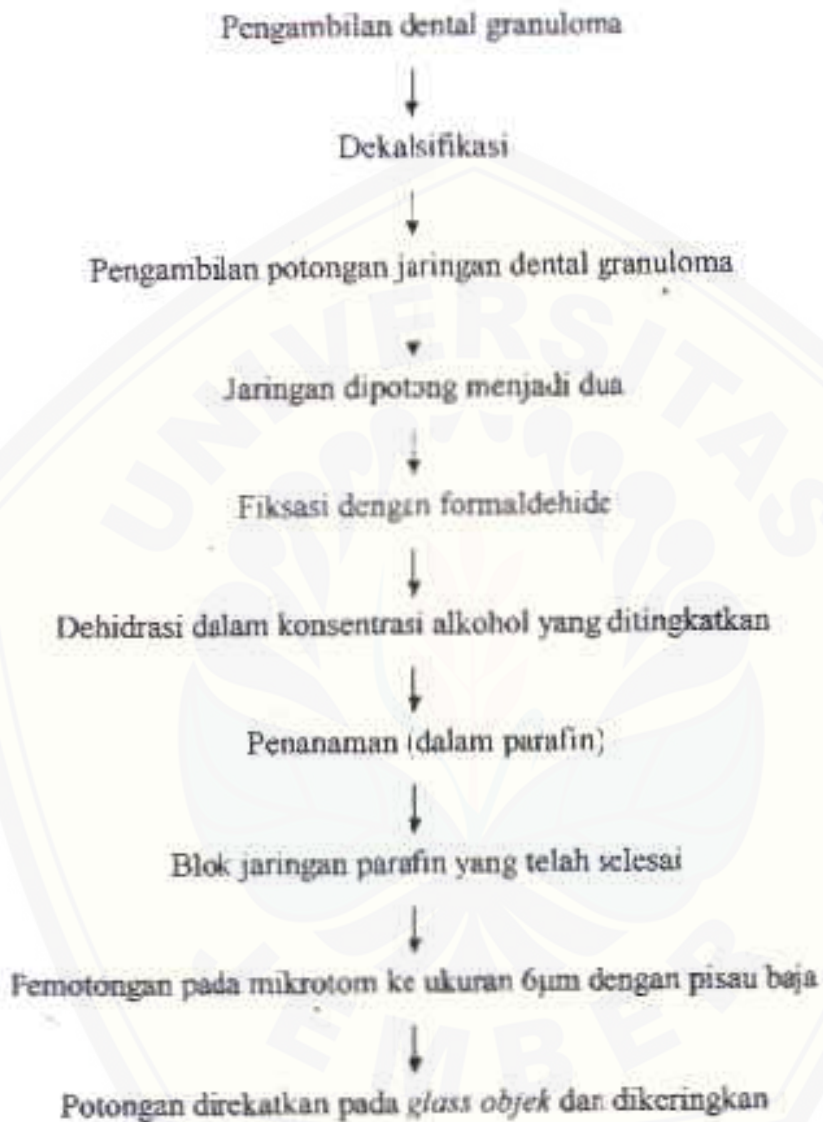
d. Sayatan yang telah diperoleh diambil dengan kuas lalu diletakkan di atas permukaan air dalam waterbath dengan temperatur tetap 56° - 58°C

e. Sayatan diletakkan di obyek glass

f. Setelah mengering sayatan dimasukkan ke dalam oven dengan suhu tetap 56° - 58°C selama 3-4 jam atau semalam

g. Sediaan dalam oven diambil dan dibiarkan dulu pada suhu kamar sampai kering

3.11 Tahap Pembuatan Sediaan



Sumber: Sobotta & Hammersen, 1990: 2

3.12 Tahap Pengcatatan

- a. Sediaan jaringan dimasukkan kedalam xylol selama 2 menit lalu ulangi dengan memasukkannya kembali kedalam xylol dalam wadah yang berbeda selama 2 menit.
- b. Fiksasi sediaan jaringan dengan alkohol absolut selama 1 menit lalu ulangi dengan memasukkannya kembali kedalam alkohol dalam wadah yang berbeda selama 1 menit.
- c. Lakukan fiksasi kedua dengan memasukkan sediaan jaringan kedalam alkohol 95% selama 1 menit lalu ulangi dengan memasukkannya kembali kedalam alkohol 95% dalam wadah yang berbeda selama 1 menit.
- d. Bilas sediaan jaringan dengan air mengalir selama 10-15 menit, mula-mula dengan air mengalir lambat kemudian lebih kuat dengan tujuan menghilangkan semua kelebihan zat warna.
- e. Sediaan jaringan digenangi dengan zat warna Haematoksilin selama 15 menit, sediaan diwarnai untuk meningkatkan kontras alami dan untuk memperjelas berbagai unsur sel dan jaringan serta bahan ekstrinsik.
- f. Bilas kembali dengan air hangat atau air mengalir selama 20 detik kemudian dicuci dengan air mengalir.
- g. Sediaan jaringan digenangi eosin selama 15 detik sampai 2 menit.
- h. Sediaan jaringan dicelupkan kedalam alkohol dengan konsentrasi yang semakin meningkat antara lain alkohol 95% selama 2 menit lalu ulangi hal yang sama dengan wadah yang berbeda, kemudian sediaan jaringan dicelupkan kedalam alkohol absolut selama 2 menit dan ulangi 2 kali dengan wadah berbeda.
- i. Setelah melalui alkohol absolut sediaan jaringan dipindah ke xylol 2 menit dan ulangi 2 kali dengan wadah berbeda.
- j. Setelah dikeluarkan lakukan *mounting*.
- k. Beri setetes medium saji yang mempunyai indeks refraksi hampir sama dengan indeks refraksi kaca tutup dan biarkan kering.

3.13 Tahap Penghitungan

Pengamatan sediaan dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya Leica dengan pembesaran 100 kali untuk mencirikan daerah perhitungan, kemudian dengan pembesaran 400 kali untuk melakukan perhitungan. Jumlah pembuluh darah dihitung dengan cara membagi dental granuloma menjadi dua daerah yaitu daerah kapsul dan daerah granulasi. Tiap daerah tersebut dibagi lagi menjadi tiga daerah yaitu I (tepi), II (tengah) dan III (dalam). Pada kista radikuler juga dibagi menjadi dua daerah yaitu daerah kapsul dan granulasi. Daerah kapsul dibagi menjadi dua yaitu daerah I (tepi) dan daerah II (dalam), sedangkan daerah granulasi hanya pada daerah III. Kemudian dihitung dengan menggunakan lensa gratikule. Perhitungan dilakukan dengan menggunakan rumus dari Sönmez, *et al.* (2003: 824) yang telah dimodifikasi seperti dibawah ini.

$$D_s = \frac{N}{121}$$

Keterangan:

D_s = Densitas pembuluh darah (/mm²)

N = Jumlah pembuluh darah tiap daerah pengamatan pada tiap sampel

121 = Daerah hitung

Setelah mengetahui densitas pembuluh darah pada tiap daerah pengamatan pada tiap sampel, kemudian menghitung densitas pembuluh darah pada tiap daerah pengamatan dengan rumus:

$$X_{ds} = \left(\frac{Ds_1 + Ds_2 + Ds...}{NS} \right)$$

Keterangan :

X_{ds} = Rata-rata densitas pembuluh darah tiap daerah pengamatan

Ds = Densitas pembuluh darah tiap sampel

NS = Jumlah sampel

3.14 Alur Penelitian



3.15 Analisa Data

Data hasil penelitian ini ditunjukkan dalam bentuk tabel, diagram dan foto-foto penelitian. Hasil penelitian kemudian dilakukan uji *One Sample Kolmogorov Smirnov* untuk mengetahui normalitas data dan dilanjutkan dengan uji *Levene test* untuk mengetahui homogenitas data. Apabila data terdistribusi normal dan homogen dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* untuk mengetahui perbedaan rata-rata dari masing-masing daerah pengamatan. Kemudian dilakukan uji *Tukey HSD* untuk mengetahui densitas pembuluh darah mana saja yang berbeda dan sama diantara tiap-tiap daerah pengamat.



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah terdapat perbedaan angiogenesis pada dental granuloma dan kista radikuler, baik pada daerah kapsul maupun daerah granulasi. Pada daerah granulasi angiogenesis lebih banyak pada dental granuloma dan pada daerah kapsul angiogenesis lebih banyak pada kista radikuler.

5.2 Saran

Dari penelitian yang telah dilakukan penulis dapat memberikan saran sebagai berikut:

- a. Pemakaian radiologi sebagai penunjang diagnosa sebaiknya diikuti dengan pemeriksaan histopatologis
- b. Lebih berhati-hati bagi dokter gigi dalam melakukan ekstraksi pada *suspect* granuloma
- c. Adanya penelitian lebih lanjut tentang angiogenesis pada dental granuloma dan kista radikuler ditinjau dari perbedaan jenis kelamin maupun adanya penyakit sistemik yang menyertai serta lesi-lesi yang lain dibidang kedokteran gigi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ardo, K & Sunariani, J. 2005. "Feranana Interleukin-1 β , Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor- α dan Interferon- γ pada Proses Remodeling Tulang Saat Perawatan Ortodontik". *Majalah Kedokteran Gigi (Dent. J.) Edisi Khusus Temu Ilmiah Nasional IV*. (11-13 Agustus 2005). Surabaya: FKG Unair.
- Arundina, I. 2005. "Potensi Anti Inflamasi Catechin Terhadap Kadar Immunoglobulin G Akibat Induksi Bakteri *Actinobacillus actinomycetemcomitans*". *Majalah Kedokteran Gigi (Dent. J.) Edisi Khusus Temu Ilmiah Nasional IV*. (11-13 Agustus 2005). Surabaya: FKG Unair.
- Baratawidjaja, K. G. 2004. *Imunologi Dasar*. Edisi ke-6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Bellanti, J. A. 1993. *Imunology III*. Alih Bahasa Samir Wahab. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Berkovitz, B. K. B., Moxham, B. J., & Newman, H. N. 1995. *The Periodontal Ligament in Health and Disease*. Second Edition. England: Mosby-Wolfe.
- Brindle, N. P. J., McCarthy M. J. & Bell, P. R. F. 1999. "Angiogenic Revascularisation in Ischemic Disease". *Emjournals* [Serial on line]. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full.html>. [12 Januari 2006]
- Burri, P. H., Hlushchuk, R. & Djono, V. 2004. "Intussusceptive Angiogenesis: Its Emergence, Its Characteristics and Its Significance". *Devel Dynam. En wikipedia* [Serial online] <http://en.wikipedia.org/wiki/Angiogenesis.html>. [29 Desember 2005].
- Cohen, S. & Burns, R. C. 2002. *Pathways of the Pulp*. Eight Edition. Volume 1. St Louis Missouri USA: Mosby Inc.
- Craigmyle, M. B. L. 1994. "A Colour Atlas of Histology". Alih Bahasa Jan Tambayong. *Atlas Berwarna Histologi*. Edisi 2. Jakarta: EGC.
- DeVita, V. T. Helman, S & Rosenberg, S. A. 2001. *Cancer: Principle & Practice of Oncology*. 6th Edition. Volume I. Philadelphia, USA: Lippincott William & Wilkins.

- Djonof, V., Baum, O. & Burri, P. H. 2003. "Vascular Remodeling by Intussusceptive Angiogenesis. Cell Tissue Res". *En wikipedia* [Serial online]. <http://en.wikipedia.org/wiki/Angiogenesis.html>. [29 Desember 2005].
- Fidler, I. J., Kerbel, R. S. & Ellis, L. M. 2001. "Biology of Cancer: Angiogenesis". In DeVita, V. T., Hellman, S. & Rosenberg, S. A. 2001. *Cancer: Principle & Practice of Oncology*. 6th Edition. Volume I. Philadelphia, USA: Lippincott William & Wilkins.
- Folkman, J. 1997. "Antiangiogenic Therapy". In DeVita, V. T., Hellman, S. & Rosenberg, S. A. *Cancer Principle & Practice of Oncology*. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher.
- Folkman, J. 2000. "Tumor Angiogenesis". In Mikulic, M. B. "Angiogenesis". *Jax-medicine* [Serial on line]. <http://w3.dcmsonline.org/jax-medicine/2000journals/dec2000/angio.htm>. [29 Desember 2005].
- Frontczak-Baniewicz, M. & Walski, M. 2002. "Non-sprouting Angiogenesis in Neurohypophysis After Traumatic Injury of the Cerebral Cortex. Electron Microscop Studies". *WWWneledu* [Serialonline]. http://www.nel.edu/23_56/NEI.235602A02_Frontczak_Walski.htm. [29 Desember 2005].
- Ganong, W. F. 2001. *Review of Medical Physiology*. 20th Edition. Amerika: McGraw-Hill Company, Inc.
- Grossman, L. I., Olict, S. & Carlos, E. 1995. *Ilmu Endodontik dalam Praktek*. Edisi Kesebelas. Jakarta: EGC.
- Güneri, P., Ünlü, F., Yeşilbek, B., Bayraktar, F., Kokuludağ, A., Hekimgil, M. & Boyacıoğlu, H. 2004. "Vascular Endothelial Growth Factor in Gingival Tissue and Crevicular Fluid of Diabetic and Healthy Periodontal Patients". *Journal of Periodontol.* (Januari 2004). Turki Ege University.
- Guyton, A. C. & Hall. 1997. "Textbook of Medical Physiology". Irawati Setiawan. (editor). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Ed 9. Jakarta: EGC.
- Harty, F. J. & Ogston, R. 1995. *Kamus Kedokteran Gigi*. Alih Bahasa Norlan Sumawinata. Jakarta: EGC.
- Hendrik, S. B. 2005. "Penggunaan Piper Retrofactum Vahl dan Zingiber Aromaticum vahl pada Remodelling Jaringan Periodontal Melalui Sintesa

PGE-2". *Majalah Kedokteran Gigi (Dent. J.) Edisi Khusus Temu Ilmiah Nasional IV*. (11-13 Agustus 2005). Surabaya: FKG Unair.

- Henry, T. D. 1999. "Therapeutic Angiogenesis". *Bmjournals* [Serial on line]. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full>. [11 Januari 2006].
- Higgins, J. E. & Klimbau, A. D. 1985. *Determining Sample Size In Introduction to Randomized Clinical Trial*. USA: Family Health International.
- Indrawati, A. 1996. "Peran Kolagen dalam Macaman Terhadap Kecepatan Penyembuhan Luka Jaringan Periodontal Tikus" *Majalah Ilmiah Kedokteran Gigi*. No 31. Th 11(Januari - April 1996): FKG USAKTI.
- Janqueira & Carlos, L. 1997. "Basic Histology". Alih Bahasa Jan Tambayong. *Histologi Dasar*. Jakarta: EGC.
- Kandler, E., Fischer, M. B., Watzek, G. & Gruber, R. 2004. "Platelet-Release Supernatant Increases Matrix Metalloproteinase-2 Production, Migration, Proliferation and Tube Formation of Human Umbilical Vascular Endothelial Cells". *Journal of Periodontology*. Volume 75 No 9 (September 2004). Austria Medical University of Vienna.
- Kelley, W. N. 1997. *Textbook of Internal Medicine*. Third Edition. Philadelphia Lippincott-Raven.
- Kleinheinz, J., Stratmann, U., Joos, U. & Wiesmann, H. P. 2005. "VEGF Activated Angiogenesis During Bone Regeneration" *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Volume 63 Number 9. (September 2005) Amerika: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon.
- Kopp, W. & Schwarting, R. 2001. "Differentiation of T Lymphocyte Subpopulations, Macrophages and HLA- DR- Restricted Cells of Apical Granulation Tissue". In Rodini, C. O. & Lara, V. S. *Study of The Expression of CD68⁺ T Cells in Human Granulomas and Periapical Cysts*. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. Vol 92. Number 2. (Agustus 2001). Sao Paulo, Brazil: University of Sao Paulo.
- Lee, K. W. 1989. "A Colour Atlas of Oral Pathology" Alih Bahasa Lilian Yuwono. *Atlas Berwarna Patologi Mulut*. Jakarta: Hipokrates.
- Leeson, R., Leeson, T. S. & Paparo, A. A. 1993. "Atlas of Histology". Alih Bahasa Yan Tambayong dan Isnani Suryono. *Atlas Histologi*. Jakarta: Binarupa Aksara

- Leeson, T. Leeson, C. R. & Paparo. 1996. *Buku Tets Histology*. Alih Bahasa Yan Tambayong. Edisi 5. Jakarta: EGC.
- Luna, L. G. 1968. *Manual of Histological Staining Methods of The Armed Forces Institute of Pathology*. Thrid Edit.on. USA: Mc Graw- Hill. Inc
- Mikulic, M. B. 2000. "Angiogenesis". *Jax-medicine* [Serial on line]. <http://w3.densonline.org/jax-medicine:2000journals/dec2000/angio.htm>. [29 Desember 2005]
- Montesinos, M. C., Shaw, J. P., Yee, H., Shamamian, P. & Constein, B. N. 2004. "Adenosin A₂ Receptor Activation Promotes Wound Neovascularization by Stimulating Angiogenesis and Vasculogenesis." *Am-J Pathol* [Serial on line]. <http://ajp.amipathol.org/cgi/content/full.html>. [12 Januari 2006].
- Mooduto, L. 2003. "Analisis Imunopatogenesis dan Perawatan Dental Granuloma". *Majalah Kedokteran Gigi (Dental Journal) Edisi Khusus Temu Ilmiah Nasional II. (6-9 Agustus 2003)*. Surabaya: FKG UNAIR.
- Mulawarmanti, D. 2005. "Fungsi Arginin dalam Proses Penyembuhan Luka di Jaringan Rongga Mulut". *Majalah Kedokteran Gigi (Dent. J) Edisi Khusus Temu Ilmiah Nasional IV. (11-13 Agustus 2005)*. Surabaya: FKG Universitas Hang Tuah.
- Mumford, J. M. 1966. *Endodontics: The Diagnosis and Treatment of Pulp Disease and Its Sequence*. Pergamon Series on Dentistry Vol 4. London: Pergamon Press.
- Murata, M., Hara, K. & Saku T. 1997. Dynamic Distribution of Basic Fibroblast Growth Factor During Epulis Formation: an Immunohistochemical Study in An Enhanced Healing Process of The Gingiva. *J. Oral Pathol Med* 1997. Jepang, Niigata University School of Dentistry.
- Newman, H. N. & Chalacombe, S. J. 1995. "Infection and the Periodontal Ligamen". In Berkovitz, B. K. B., Moxham, B. J., & Newman, H. N. *The Periodontal Ligamen in Health and Disease. Second Edition*. England: Mosby-Wolfe.
- Ørstavik, D., Thomas, R. & Ford, P. 1998. *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodonologi*. Malden USA: Black Well Science Ltd.
- Price, S. A. & Wilson, L. M. 1995. "Patofisiologi: Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit". Alih Bahasa Peter Anugerah. *Pathophysiology Clinical Corsepts of Disease Proseses*". Edisi 4. Jakarta: EGC.

- Regezi, J. A. 1999. "Periapical Disease: Spectrum and Differentiating Features" *Journal of The California Dental Association* [Serial on line]. http://www.cda.org/cda_member/pubs/journal/out499/perio.html.
- Robbins, S. L. & Kumar, V. K. 1995. *Buku Ajar Patologi 1 (Basic Pathology)*. Alih Bahasa Staf Pengajar Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNAIR Surabaya. Edisi 4. Jakarta: EGC.
- Robbins, S. L., Cotran, R. S. & Kumar, V. 1999. "Pocket Companion to Pathologic Basic of Disease". Alih Bahasa Ahmad Tjarta, Sutisna Himawan, A.N Kurniawan. *Buku Saku Dasar Patologi Penyakit*. Edisi 5. Jakarta: EGC.
- Roberts, M. D. *et al* 2004. "The Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor Flt-1 (VEGF-1) Modulates Flk-1 (VEGF-2) Signaling During Blood Vessel Formation". *Am J Pathol* [Serial on line]. <http://ajp.amjpathol.org/cgi/content/full.html>. [12 Januari 2006].
- Rodini, C. O. & Lara, V. S. 2001. "Study of The Expression of CD68⁺ T Cells in Human Granulomas and Periapical Cysts". *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. Vol 92. Number 2. (Agustus 2001) Sao Paulo, Brazil: University of Sao Paulo.
- Rubin, F., Gorstein, F., Rubin, R., Schwartz, R. & Strayer, D. 2001. *Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Seltzer, S. & Bender, I. B. 2002. *Seltzer and Bender's Dental Pulp*. Edited by Kenneth M. Hargreaves & Harold E. Goodis. Kimberly Drive Carol Stream: Quintessence Publishing Co.Inc.
- Shear, M. 1995. *Kista Rongga Mulut* Edisi 2. Jakarta : EGC.
- Sobotta & Hammerson, S. 1990. "Histology: Color Atlas of Microscopic Anatomy". Alih Bahasa Petrus Adrianto. *Histologi: Atlas Berwarna Anatomi Mikroskopik*. Edisi III. Jakarta: EGC.
- Soehardjo, I. 1999. Peranan Imunopatobiologi dan Biomolekuler untuk Deteksi Perubahan Keganasan pada Kista Radikuler. *Majalah Ilmiah Kedokteran Gigi*. Edisi Khusus FORIL VI: FKG USAKTI.
- Sommer, R. F., Ostrander, F. D. & Crowley, M. C. 1961. *Clinical Endodontic: A Manual of Scientific Endodontics*. Second Edition. Philadelphia and London: W. B. Saunders Company.

- Sönmez, Ş., Canda, T., Özkara, E. & Ak, D. 2003. "Quantitative Evaluation of the Vasculature and Fibronectin Localization In Gingival Connective Tissue of Smokers and Non-Smokers". *Journal of Periodontol.* 74 (Juni 2003). Turki: Ege University.
- Sukardja, I. D. G. 2000. *Onkologi Klinik*. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sulzbacher, I., Birner, P., Traxler, M., Marberger, M. & Haifel, A. 2006. "Expression of Platelet Derived Growth Factor α Receptor is Associated With Tumor Progression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma". *WWW.ajcp[Serialonline]*. <http://www.ajcp.com/previews/abstracts/203312.htm>. [12 Januari 2006].
- Swelam, W., Yomemochi, H. I. & Saku, T. 2005. "Angiogenesis in Mucous Retention Cyst: A Human In vivo Like Model of Endothelial Cell Differentiation in Mucous Substrate". *J. oral Med (11 Agustus 2004)*. Japan: Niigata University Graduate School of Medical and Sciences.
- Tarigan, R. 1994. *Perawatan Pulpa Gigi (Endodonti)*. Jakarta: Widya Medika.
- Tortora, G. 1996. *Principles of Anatomy of Physiology*. Eight Edition. USA: Harper Collins College Publisher Inc.
- Trowbridge, H. O. 2002. "Histology of Pulpal Inflammation". In Seltzer, S. & Bender's. *Dental Pulp*. Kimberly Drive Carol Stream: Quintessence Publishing Co.Inc.
- Walton, R. E. & Torabinejad, M. 1997. *Prinsip dan Praktik Ilmu Endodonisi*. Alih Bahasa Narlan Samawita, Winiati Sidharta, Bambang Nursasongko. Edisi 2. Jakarta: EGC.
- Welsch & Ulrich. 1996. *Sobotta-Hammersen Histologi Atlas Berwarna Anatomi Mikroskopik*. edis IV. Jakarta: EGC.
- Yuan, K., Wing, L. C. & Lin, M. 2002. Pathogenetic Roles of Angiogenic Factors in Pyogenic Granulomas in Pregnancy Are Modukated by Female Sex Hormones. *J. Periodontol.* Volume 73 (Juli 2002). Taiwan. National Cheng Kuang University.
- Yunus, B. 2005. "Radiografi Dental Sebagai Diagnosa Awal untuk Mencegah Keparahan Suatu Penyakit Gigi dan Mulut". *Majalah Kedokteran Gigi (Dent. J.) Edisi Khusus Temu Ilmiah Nasional IV.* (11-13 Agustus 2005). Makassar: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

LAMPIRAN-LAMPIRAN

1. Hasil Perolehan Sampel

Dental granuloma

| No | No. reg | No sampel | Nama | Jenis kelamin/ umur | Elemen | Diameter | Operator |
|-----|---------|-----------|----------|------------------------|--------|----------|-----------|
| 1. | 3545 | 3 | Bu kolil | ♀/40 tahun | 38 | 0,58 cm | Sofan |
| 2. | 3647 | 7a | Sumino | ♂/48 tahun | 32 | 0,82 cm | Andi |
| 3. | 3827 | 1 | Untung M | ♂/41 tahun | 25 | 0,4 cm | Andi |
| 4. | 5130 | 2 | Sugiarti | ♀/32 tahun | 36 | 0,77 cm | Safitri w |
| 5. | 2729 | 9 | Supiyati | ♀/35 tahun | 27 | 0,39 cm | Amik |
| 6. | 6048 | 19 | Sofiatul | ♀/25 tahun | 16 | 0,31 cm | Herianto |
| 7. | 4788 | 5 | Rahem | ♂/37 tahun | 36 | 0,52 cm | Dewi |
| 8. | 3392 | 16 | Misyama | ♂/60 tahun | 22 | 0,61 cm | Yuanita |
| 9. | 5409 | 12 | Marto | ♂/64 tahun | 42 | 0,5 cm | Fonda |
| 10. | 4314 | 8b | Indri | ♀/37 tahun | 34 | 0,27 cm | Radit |

Kista radikuler

| No | No. reg | No sampel | Nama | Jenis kelamin/ umur | Elemen | Diameter | Operator |
|----|---------|-----------|------------|------------------------|--------|----------|----------|
| 1. | 5765 | 15 | Suherman | ♂/30 tahun | 14 | 0,61 cm | Nona Ken |
| 2. | 3614 | 6a | Sri rejeki | ♀/32 tahun | 46 | 0,41 cm | Siti M |
| 3. | 5729 | 14 | Butran | ♂/55 tahun | 14 | 0,52 cm | Tri Asfi |
| 4. | 5462 | 3a | Andi S | ♂/23 tahun | 46 | 0,41 cm | Bintiaza |
| 5. | 5370 | 17 | Seniman | ♂/61 tahun | 32 | 0,57 cm | Dewi |
| 6. | 4314 | 8a | Indri | ♀/37 tahun | 46 | 0,4 cm | Ardan |
| 7. | 3524 | 10a | Iriyana | ♀/42 tahun | 33 | 0,57 cm | Elis |
| 8. | 3524 | 10b | Iriyana | ♀/42 tahun | 11 | 0,41 cm | Herudin |

LAMPIRAN B. SAMPEL PENELITIAN

1. Sampel yang didiagnosa secara klinis sebagai dental granuloma



2. Pengukuran diameter sampel



LAMPIRAN C. HASIL ANALISA DATA

1. Uji Normalitas Data (*One Sample Kolmogorov Smirnov*)

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| N | Normal Parameters a,b Mean Std. Deviation | Kapsul Granuloma Daerah 1 | | | Kapsul Granuloma Daerah 2 | | | Kapsul Granuloma Daerah 3 | | | Granulasi Granuloma Daerah 1 | | | Granulasi Granuloma Daerah 2 | | | Granulasi Granuloma Daerah 3 | | | Kapsul Kista Daerah 1 | | | Kapsul Kista Daerah 2 | | | Granulasi Kista | | | |
|---|---|---------------------------|---------|---------|---------------------------|---------|----------|---------------------------|---------|----------|------------------------------|---------|----------|------------------------------|---------|---------|------------------------------|------|---------|-----------------------|-------|---------|-----------------------|------|---------|-----------------|-------|---------|----------|
| | | 11 | ,020086 | ,005822 | ,332 | ,021037 | ,0100294 | ,219 | ,047333 | ,0117407 | ,342 | ,053343 | ,0166766 | ,229 | ,067100 | ,034238 | ,0154087 | ,301 | ,034238 | ,0154087 | ,301 | ,034238 | ,0154087 | ,301 | ,034238 | ,0154087 | ,301 | ,034238 | ,0154087 |
| | Most Extreme Differences | | ,214 | | ,219 | | ,196 | | ,242 | | ,229 | | ,229 | | ,229 | | ,229 | | ,229 | | ,229 | | ,229 | | ,229 | | ,229 | | ,229 |
| | Negative | | -.332 | | -.145 | | -.257 | | -.123 | | -.229 | | -.141 | | -.127 | | -.184 | | -.127 | | -.184 | | -.127 | | -.184 | | -.127 | | -.184 |
| | Kolmogorov-Smirnov Z | | 1,100 | | ,726 | | ,852 | | ,803 | | ,760 | | ,760 | | ,766 | | ,766 | | ,766 | | ,766 | | ,766 | | ,766 | | ,766 | | ,766 |
| | Asymp. Sig. (2-tailed) | | ,178 | | ,668 | | ,462 | | ,540 | | ,811 | | ,545 | | ,546 | | ,546 | | ,546 | | ,546 | | ,546 | | ,546 | | ,546 | | ,546 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Densitas Pembuluh Darah

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1,356 | 8 | 78 | ,229 |

3. Uji Anova satu arah

.ANOVA

Densitas Pembuluh Darah

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | ,017 | 8 | ,002 | 12,434 | ,000 |
| Within Groups | ,013 | 78 | ,000 | | |
| Total | ,030 | 86 | | | |

4. Hasil Uji Tukey HSD

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Densitas Pembuluh Darah
Tukey HSD

| (I) Sampel Penelitian | (J) Sampel Penelitian | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|--|------------------------------|-----------------------|------------|-------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| (I) Sampel Penelitian Kapsul Granuloma Daerah 1 | Kapsul Granuloma Daerah 2 | -.0064 | .005557 | 1,000 | -.01837 | .01709 |
| | Kapsul Granuloma Daerah 3 | -.03355 | .005557 | ,999 | -.02128 | .01418 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 1 | -.02755* | .005557 | 1,000 | -.04528 | -.00982 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 2 | -.03300* | .005557 | ,000 | -.05073 | -.01527 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 3 | -.03664* | .005557 | 1,000 | -.05437 | -.01991 |
| | Kapsul Kista (Daerah 1) | -.01303 | .006301 | ,503 | -.03313 | .00708 |
| | Kapsul Kista (Daerah 2) | -.01074 | .006301 | 1,000 | -.03064 | .00936 |
| | Granulasi Kista | -.02145* | .006301 | ,028 | -.04155 | -.00135 |
| | Kapsul Granuloma Daerah 2 | .00064 | .005557 | 1,000 | -.01709 | .01837 |
| (I) Sampel Penelitian Kapsul Granuloma Daerah 2 | Kapsul Granuloma Daerah 3 | -.02291 | .005557 | 1,000 | -.02064 | .01482 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 1 | -.02591* | .005557 | ,000 | -.04454 | -.00918 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 2 | -.03236* | .005557 | 1,000 | -.05009 | -.01463 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 3 | -.03600* | .005557 | ,000 | -.05373 | -.01827 |
| | Kapsul Kista (Daerah 1) | -.01239 | .006301 | ,571 | -.03249 | .00771 |
| | Kapsul Kista (Daerah 2) | -.01010 | .006301 | ,800 | -.03021 | .01000 |
| | Granulasi Kista | -.02082* | .006301 | ,037 | -.04092 | -.00071 |

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Densitas Pembuluh Darah
Tukey HSD

| (I) Sampel Penelitian | (J) Sampel Penelitian | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|------------------------------|------------------------------|-----------------------|------------|-------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Kapsul Granuloma Daerah 3 | Kapsul Granuloma Daerah 1 | ,00355 | ,005557 | ,999 | -,01418 | ,02129 |
| | Kapsul Granuloma Daerah 2 | ,00291 | ,005557 | 1,000 | -,01482 | ,02064 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 1 | -,02400* | ,005557 | ,001 | -,04173 | -,00627 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 2 | -,02945* | ,005557 | ,999 | -,04718 | -,01172 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 3 | -,03309* | ,005557 | ,000 | -,05082 | -,01536 |
| | Kapsul Kista (Daerah 1) | -,00948 | ,006301 | ,850 | -,02958 | ,01062 |
| | Kapsul Kista (Daerah 2) | -,00719 | ,006301 | ,966 | -,02730 | ,01291 |
| | Granulasi Kista | -,01791 | ,006301 | ,120 | -,03801 | ,00219 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 1 | ,02755* | ,00557 | ,000 | ,00982 | ,04628 |
| Granulasi Granuloma Daerah 1 | Kapsul Granuloma Daerah 2 | ,02691* | ,00557 | ,080 | ,00918 | ,04464 |
| | Kapsul Granuloma Daerah 3 | ,02400* | ,00557 | ,001 | ,00627 | ,04173 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 2 | -,00545 | ,00557 | ,000 | -,02318 | ,01228 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 3 | -,01909 | ,00557 | ,782 | -,02682 | ,00864 |
| | Kapsul Kista (Daerah 1) | ,01452 | ,006301 | ,352 | -,00558 | ,03462 |
| | Kapsul Kista (Daerah 2) | ,01681 | ,006301 | ,177 | -,00330 | ,03691 |
| | Granulasi Kista | ,00809 | ,006301 | ,988 | -,01401 | ,02619 |

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Densitas Pembuluh Darah
Tukey HSD

| (I) Sampel Penelitian | (J) Sampel Penelitian | Mean Difference (I _j) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | | |
|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------|---------|-------------------------|-------------|--------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound | |
| Granulasi Granuloma Daerah 2 | Kapsul Granuloma Daerah 1 | ,03300* | ,005557 | ,000 | ,01527 | ,05073 | |
| | Kapsul Granuloma Daerah 2 | ,03236* | ,005557 | ,000 | ,01463 | ,05009 | |
| | Kapsul Granuloma Daerah 3 | ,02945* | ,005557 | ,000 | ,01172 | ,04718 | |
| | Granulasi Granuloma Daerah 1 | ,00545 | ,005557 | ,000 | -,01228 | ,02318 | |
| | Granulasi Granuloma Daerah 3 | -,00364 | ,005557 | ,999 | -,02137 | ,01409 | |
| | Kapsul Kista (Daerah 1) | ,01097 | ,006301 | ,053 | -,00013 | ,04008 | |
| | Kapsul Kista (Daerah 2) | ,02226* | ,006301 | ,019 | ,00216 | ,04236 | |
| | Granulasi Kista | ,01155 | ,006301 | ,661 | -,00856 | ,03165 | |
| | Granulasi Granuloma Daerah 3 | Kapsul Granuloma Daerah 1 | ,01964* | ,006557 | ,000 | ,01691 | ,06437 |
| | | Kapsul Granuloma Daerah 2 | ,03600* | ,006557 | ,000 | ,01827 | ,05373 |
| | | Kapsul Granuloma Daerah 3 | ,03309* | ,006557 | ,000 | ,01536 | ,05082 |
| | | Granulasi Granuloma Daerah 1 | ,00909 | ,005557 | ,787 | -,00864 | ,02682 |
| | | Granulasi Granuloma Daerah 2 | ,00364 | ,005557 | ,999 | -,01409 | ,02137 |
| Kapsul Kista (Daerah 1) | | ,02361* | ,006301 | ,010 | ,00351 | ,04371 | |
| Granulasi Kista | Kapsul Kista (Daerah 2) | ,02590* | ,006301 | ,003 | ,00578 | ,04600 | |
| | Granulasi Kista | ,01518 | ,006301 | ,294 | -,00492 | ,03529 | |

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Densitas Pembuluh Darah
Tukey HSD

| (I) Sampel Penelitian | (J) Sampel Penelitian | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|-------------------------|------------------------------|-----------------------|------------|-------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Kapsul Kista (Daerah 1) | Kapsul Granuloma Daerah 1 | ,01303 | ,006301 | ,503 | -,00708 | ,03313 |
| | Kapsul Granuloma Daerah 2 | ,01239 | ,006301 | ,571 | -,00771 | ,03249 |
| | Kapsul Granuloma Daerah 3 | ,00949 | ,006301 | ,503 | -,01062 | ,02958 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 1 | -,01452 | ,006301 | ,352 | -,03462 | ,00558 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 2 | -,01997 | ,006301 | ,053 | -,04008 | ,00013 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 3 | -,02361* | ,006301 | ,010 | -,04371 | -,00351 |
| | Kapsul Kista (Daerah 2) | ,00229 | ,006966 | 1,000 | -,01994 | ,02451 |
| | Granulasi Kista | -,00843 | ,006966 | ,952 | -,03065 | ,01380 |
| | Kapsul Granuloma Daerah 1 | ,01074 | ,006301 | ,742 | -,00936 | ,03084 |
| Kapsul Kista (Daerah 2) | Kapsul Granuloma Daerah 2 | ,01010 | ,006301 | ,800 | -,01000 | ,03021 |
| | Kapsul Granuloma Daerah 3 | ,00719 | ,006301 | ,742 | -,01291 | ,02730 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 1 | -,01681 | ,006301 | ,177 | -,03691 | ,00330 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 2 | -,02226* | ,006301 | ,019 | -,04236 | -,00216 |
| | Granulasi Granuloma Daerah 3 | -,02590* | ,006301 | ,003 | -,04600 | -,00579 |
| | Kapsul Kista (Daerah 1) | -,00229 | ,006966 | 1,000 | -,02451 | ,01994 |
| | Granulasi Kista | -,01071 | ,006966 | ,834 | -,03294 | ,01151 |

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Densitas Pembuluh Darah
Tukey HSD

| (I) Sampel Penelitian Granulasi Kista | (J) Sampel Penelitian Kapsul Granuloma Daerah 1 Kapsul Granuloma Daerah 2 Kapsul Granuloma Daerah 3 Granulasi Granuloma Daerah 1 Granulasi Granuloma Daerah 2 Granulasi Granuloma Daerah 3 Kapsul Kista (Daerah 1) Kapsul Kista (Daerah 2) | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|--|--|-----------------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| | | ,02145* | ,006301 | ,028 | ,00135 | ,04156 |
| | | ,02082* | ,006301 | ,007 | ,00071 | ,04092 |
| | | ,01791 | ,006301 | ,028 | -,00219 | ,03801 |
| | | -,00609 | ,006301 | ,985 | -,02619 | ,01401 |
| | | -,01155 | ,006301 | ,661 | -,03165 | ,00855 |
| | | -,01518 | ,006301 | ,294 | -,03529 | ,00492 |
| | | ,00843 | ,006966 | ,952 | -,01380 | ,03065 |
| | | ,01071 | ,008966 | ,834 | -,01151 | ,03294 |

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



MILIK UPT PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS JEMBER