

POLA PERUBAHAN JUMLAH SEL EPITEL KISTA RADIKULER SETELAH PERAWATAN ENDODONTIK KONVENSIONAL

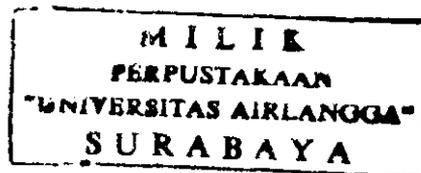
Studi histopatologik pada Macaca Fascicularis

KCU
KUC
217 634 2
RUK
P-2



00343 19943141

Oleh:
Mandojo Rukmo



Laboratorium Konservasi Gigi
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga
Surabaya

0034319943141

POLA PERUBAHAN JUMLAH SEL EPITEL KISTA RADIKULER SETELAH PERAWATAN ENDODONTIK KONVENSIONAL

Studi histopatologik pada *Macaca Fascicularis*

Oleh:
Mandojo Rukmo
Laboratorium Konservasi Gigi
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga
Surabaya

0034319943141

Mengetahui
Kepala Laboratorium Konservasi Gigi
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga,



[Signature]
Dr. Soetopo, drg. MSc.
NIP. 130 212 046





ABSTRACT

An experimental histopathological study has been carried out on the differences between the epithelial pattern of the periapical tissues before and after conventional endodontic treatment on the radicular cysts.

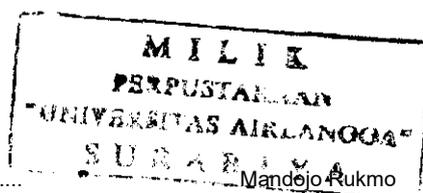
The experimental radicular cysts were induced by inoculating the Streptococcus Faecalis strain Liquefaciens into the root canals of the 226 anterior teeth of the 24 monkeys (Macacca Fascicularis).

After a period of twelve months 43 experimental cysts which were diagnosed based on the electrophoreses examination of the cyst fluid were used in this study. Twenty-one of the 43 cysts were used as treatment group, while the 22 other cysts which were left untreated and 19 cases of normal periapical tissues were used as control groups.

The periapical tissue specimens to be examined were processed into paraffin blocks. Hematoxylin Eosin method was used to stain the prepared specimen. The numbers of the epithelial cells was used to determine the epithelial pattern of periapical tissues of the treatment group and that of the control group. The condition of the periapical tissues were assessed in 3 evaluation period, e.g. pre-endodontic treatment, 3 months and 6 months post-endodontic treatment.

The results of the statistical analyses using Anova and HSD test indicated that statistically differences were found between the numbers of the epithelial cells before conventional endodontic treatment and those after conventional endodontic treatment.

Key words: radicular cyst, epithelium, endodontic therapy, histopathology



PENDAHULUAN

Suatu penyakit di bidang kedokteran gigi yang sampai saat ini masih menimbulkan kesangsian dalam menentukan pilihan perawatan antara endodontik konvensional atau endodontik bedah adalah kista radikuler. Adanya kesangsian bahwa kista radikuler dapat disembuhkan dengan perawatan endodontik konvensional terutama bersumber pada asumsi tidak tuntasnya pengambilan epitel hanya dengan perawatan endodontik konvensional saja (Grossman, 1950). Pengambilan jaringan epitel kista harus dilakukan secara tuntas, mengingat adanya kemungkinan terjadinya kekambuhan selama masih ada sisa epitel yang tertinggal. Sel epitel ini dapat berproliferasi bila terkena jejas baru yang mungkin dapat masuk melalui saluran akar (Freedland, 1970).

Upaya untuk menghilangkan kesangsian ini dirintis oleh Pribe dkk. (1954), Baumann dan Rossman (1956) dan Lalonde (1970) yang melaporkan adanya kesembuhan kista radikuler berdasarkan evaluasi klinik dan radiologik. Penelitian selanjutnya dilakukan berturut-turut oleh Bhaskar (1972), Descrozailles dan Drouillat (1974), Morse (1975) dan Soerono Akbar (1987). Dari hasil penelitiannya, Bhaskar (1972) mengemukakan hipotesis tentang proses kesembuhan kista sebagai berikut: kista dapat hilang atau sembuh dengan perawatan endodontik konvensional dengan cara melakukan *over instrumentation*. Dengan cara ini diharapkan akan mengakibatkan terjadinya peradangan akut yang merangsang sel-sel PMN melepaskan enzim lisosomial untuk menghancurkan epitel, serta proliferasi fibroblas yang juga akan menyebabkan kematian jaringan epitel oleh karena terperangkap jaringan kolagen. Lebih lanjut Bhaskar (1972) menyatakan bahwa mekanisme ini akan mengubah kista radikuler menjadi jaringan granulasi yang dapat sembuh tanpa pembedahan.

Konsep perawatan endodontik konvensional dengan teknik *over instrumentation* (Bhaskar, 1972) cenderung dianut oleh para klinisi dalam melakukan perawatan kista radikuler, dengan asumsi akan terjadi kesembuhan sesuai dengan proses tersebut di atas. Sampai saat ini belum ada laporan tentang pola perubahan jumlah sel epitel setelah perawatan endodontik konvensional yang mendukung konsep kesembuhan kista radikuler yang dikemukakan oleh Bhaskar (1972). Mengingat ada beberapa kemungkinan yang dapat terjadi pada sel epitel yang berkaitan dengan perubahan jumlahnya, maka diperlukan suatu data yang kongkret untuk melihat jenis perubahan kuantitatif yang terjadi (jumlahnya menurun, hilang, naik atau tetap). Penelitian histopatologik ini bertujuan untuk mengetahui adanya pola perubahan jumlah sel epitel kista radikuler setelah perawatan endodontik konvensional. Data tentang pola perubahan yang terjadi diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu indikator untuk meramalkan prognosis kesembuhan kista radikuler setelah perawatan endodontik konvensional.

MATERI DAN CARA KERJA

Materi

Alat-alat dan bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: kapas, *paperpoint*, *gutta-percha point*, resin komposit, *Dentorit*, obat anestesi *ketamine*, *stesolid*, *novalgin*, bahan untuk pewarnaan HE, foto sinar-x, sterilisator basah dan kering, *endobox*, penggaris, semprit untuk irigasi, gunting, *obtura*, kaca mulut, sonde lurus, pinset, ekskavator, *plastic filling instrument*, mikroskop (*Nikon, Japan*), *graticulae* dan mikrotom.

Penelitian ini dilakukan pada hewan coba (*Macaca Fascicularis*) (Kondo dan Tesar, 1972) yang telah di-induksi untuk pembuatan kista radikuler eksperimental. Jenis gigi yang digunakan dalam penelitian ini adalah

gigi-gigi anterior (insisivus pertama, kedua dan kaninus) rahang atas dan bawah pada hewan coba yang dinyatakan sehat pada pemeriksaan fisik dan laboratorik oleh dokter hewan. Kriteria gigi yang dipilih adalah: gigi sudah tumbuh lengkap, akar sudah selesai terbentuk, tidak ada karies dan fraktur, tidak goyang lebih dari 2 derajat, tidak ada resorpsi tulang alveol, tidak ada kelainan periapikal.

Cara kerja

Gigi yang terpilih sejumlah 274 pada 24 kera percobaan. 226 gigi dipilih sebagai gigi target yang akan dilakukan pembuatan kista, sedangkan sisanya sejumlah 48 gigi tidak diberi kuman dan digunakan sebagai kontrol jaringan periapikal normal.

Pembentukan kista radikuler di-induksi dengan cara memasukkan *Streptococcus Faecalis strain Liquefaciens* ke dalam saluran akar tiap gigi target (metode Dahlen dkk., 1972).

Pengambilan cairan radang periapikal melalui saluran akar dan pengambilan darah pada tiap hewan coba dilakukan 12 bulan setelah inokulasi kuman. Diagnosis kista radikuler ditegakkan dengan bantuan pemeriksaan elektroforesis pada cairan radang periapikal (Morse dkk.,1973).

Hasil pemeriksaan elektroforesis menunjukkan, bahwa kista radikuler eksperimental terdapat pada sejumlah 47 kasus. Dari 47 kasus tersebut, yang tersedia untuk aplikasi perlakuan pada penelitian ini adalah 43 kasus. Pada 43 kasus tersebut, 22 kasus dirawat endodontik konvensional sebagai kelompok perlakuan, sedangkan 21 kasus lainnya tidak dirawat digunakan sebagai kontrol. Selain itu pada 17 ekor kera tersebut juga dipilih secara acak sejumlah 19 gigi yang tidak diberi perlakuan digunakan sebagai sampel untuk pengamatan jaringan periapikal normal pada tiap periode evaluasi (pra perawatan, 3 bulan dan 6 bulan pasca perawatan endodontik

konvensional). Kelompok perlakuan dan kontrol dialokasikan pada tiap ekor kera. Perincian jumlah kasus yang diamati adalah sebagai berikut: kista yang tidak dirawat: waktu evaluasi pra perawatan, waktu evaluasi 3 bulan pasca perawatan, waktu evaluasi 6 bulan pasca perawatan berturut-turut adalah 4, 8 dan 10 kasus. Kista yang dirawat endodontik: waktu evaluasi 3 bulan pasca perawatan, waktu evaluasi 6 bulan pasca perawatan berturut-turut adalah 9 dan 12 kasus. Jaringan periapikal normal: waktu evaluasi pra perawatan, waktu evaluasi 3 bulan pasca perawatan dan waktu evaluasi 6 bulan pasca perawatan berturut-turut adalah 4, 7 dan 8 kasus.

Teknik perawatan endodontik konvensional yang digunakan dalam penelitian ini adalah teknik perawatan endodontik intra kanal yang meliputi: pengeluaran cairan kista, ruang pulpa diirigasi dengan larutan hidrogen peroksida 3% dan sodium hipoklorit 2,5% serta akuades steril, preparasi saluran akar dengan *file* sampai nomer 55, sterilisasi saluran akar dengan *Ch Km*. Pengisian saluran akar dilakukan dengan guttaperka menggunakan teknik injeksi termoplastis suhu tinggi (160°C) dan pasta saluran akar kalsium hidroksida. Kavitas ditutup dengan resin komposit.

Pada periode 3 dan 6 bulan pasca perawatan endodontik, dilakukan pengambilan jaringan periapikal pada gigi hewan coba yang telah diberi perlakuan. Setelah itu jaringan periapikal tersebut diproses menjadi sediaan yang siap digunakan untuk keperluan pemeriksaan mikroskopik (metode Sudiana, 1991). Teknik pewarnaan yang dilakukan pada sediaan adalah *Hematoxylin Eosin*.

Jumlah sel epitel dihitung pada suatu daerah periapikal yang paling dekat dengan foramen apikal seluas $0,12 \times 0,12 \text{ mm}^2$ pada tiap kasus yang diamati di bawah mikroskop cahaya dengan bantuan *graticulae* pada pembesaran 400X.

Analisis statistik menggunakan *Anova* dan *HSD test* dilakukan pada data penelitian dengan program SPSS versi 5.0 untuk melihat perbedaan jumlah sel epitel pada empat kelompok kasus yaitu, jaringan periapikal normal, kista radikuler yang tidak dirawat, kista radikuler yang dirawat dengan waktu evaluasi 3 bulan pasca perawatan dan kista radikuler yang dirawat dengan waktu evaluasi 6 bulan pasca perawatan. Perbedaan dianggap bermakna bila $p \leq 0,05$.

HASIL DAN ANALISIS DATA

Nilai rata-rata dan simpang baku sel epitel pada empat kelompok evaluasi yaitu kelompok 1 (kontrol), kelompok 2 (kista tidak dirawat), kelompok 3 (evaluasi 3 bulan pasca perawatan endodontik konvensional) dan kelompok 4 (evaluasi 6 bulan pasca perawatan endodontik konvensional) tertera pada tabel 1.

Tabel 1

Nilai rata-rata (\bar{X}) dan simpang baku (SB) sel epitel pada empat kelompok evaluasi

Kelompok	N	$\bar{X} \pm SB$
1	22	0.3667 ± 0.6369
2	9	1.8696 ± 0.8342
3	12	1.4444 ± 1.0987
4	19	0.8000 ± 0.7983

Dari hasil yang terlihat pada tabel 2 didapatkan adanya pengaruh kelompok evaluasi (*main effects*) yang bermakna ($p < 0,05$) terhadap perubahan jumlah sel epitel.

Analisis selanjutnya dilakukan menggunakan uji HSD untuk melihat perbedaan antar empat kelompok evaluasi.

Tabel 2.

Ringkasan ANOVA pengaruh kelompok evaluasi terhadap perubahan jumlah sel epitel

Source of Variation	DF	Sum of Squares	Mean Squares	F Ratio	F Prob.
Main Effects	3	46.9251	15.6424	94.0020	0.0000
Residual	58	9.6437	0.1660		
Total	61	56.5688	0.9273		

Tabel 3.

Beda harga rata-rata dan taraf kemaknaan sel epitel antara kelompok evaluasi dengan uji HSD

Kelompok yang dibandingkan	Beda \bar{X}
Kelompok 1 : Kelompok 2	1.6609*
Kelompok 1 : Kelompok 3	0.4222*
Kelompok 1 : Kelompok 4	0.1000*
Kelompok 2 : Kelompok 3	1.2387*
Kelompok 2 : Kelompok 4	1.5609*
Kelompok 3 : Kelompok 4	0.3222*

Keterangan:

*, terdapat perbedaan bermakna ($p < 0.05$)

Hasil pada Tabel 1 dan 3 menunjukkan adanya perbedaan jumlah epitel bermakna ($p < 0.05$) dimana jumlah epitel pada: kelompok 1, 3 dan 4 lebih kecil daripada kelompok 2, kelompok 1 dan 4 lebih kecil dibandingkan kelompok 3, dan kelompok 1 lebih kecil daripada kelompok 4.

PEMBAHASAN

Untuk mendapatkan kesimpulan yang valid (*reliable* dan tepat ukur) diperlukan adanya validitas pengukuran. Validitas pengukuran berkaitan dengan tiga unsur, yaitu alat pengukur, metoda pengukuran dan pengukur (peneliti) (Hadi, 1982; Zainuddin, 1989). Untuk mengatasi masalah validitas pengukuran pada penelitian ini peneliti melakukan langkah sebagai berikut:

1. Mengendalikan beberapa variabel agar sampel homogen. Variabel yang dikendalikan pada penelitian ini antara lain, spesies kera, kesehatan kera, cara pemeliharaan kera, jenis gigi (berakar tunggal).
2. Menggunakan alat ukur yang sudah ditera dan ajeg. Dalam penelitian ini digunakan mikroskop cahaya yang dilengkapi dengan *graticulae* dan *micrometer stage*.
3. Penguasaan teknik pembuatan sediaan histopatologik. Sediaan histopatologik dipersiapkan oleh peneliti menggunakan metoda yang sudah baku dan dibawah pengawasan seorang ahli dalam bidang histoteknik.

Salah satu langkah penting dalam penelitian ini adalah penentuan lokasi pengamatan. Pemilihan lokasi pengamatan ini akan berpengaruh terhadap validitas internal penelitian ini. Daerah pengamatan adalah daerah periapikal yang paling dekat foramen apikalis seluas $0,12 \times 0,12 \text{ mm}^2$. Penentuan lokasi daerah pengamatan kesembuhan didasarkan atas prinsip kesembuhan luka (*wound healing*) (Ingle dan Taintor, 1985; Stern, 1988). Pada hakekatnya setelah jejas dihilangkan dengan perawatan endodontik proses pemulihan jaringan diawali dari *zone of irritation* menuju ke arah permukaan luka (*zone of necrosis*), yakni daerah yang berhadapan langsung dengan jejas. Mengingat kesembuhan di daerah tersebut merupakan target akhir dari suatu proses kesembuhan, maka lokasi ini paling sesuai digunakan untuk mewakili hasil akhir suatu proses kesembuhan secara umum. Foramen

apikalis merupakan pintu masuk utama ke jaringan periapikal bagi jejas yang masuk ke dalam saluran akar (Ingle dan Taintor, 1985; Sterns, 1988), maka jika terjadi peradangan periapikal *zone of necrosis* terletak di daerah jaringan periapikal yang berdekatan dengan foramen apikalis. Soerono Akbar (1987) telah melakukan pemeriksaan histopatologik untuk penilaian kesembuhan jaringan periapikal setelah perawatan endodontik, dengan cara pengambilan jaringan periapikal pada *zone of necrosis* dengan alat yang dimasukkan ke dalam saluran akar ke luar foramen apikalis.

Dalam penelitian ini tidak digunakan obat-obatan antibiotika sistemik maupun topikal. Hal ini dilakukan untuk menjaga validitas eksternal. Efek yang diukur yaitu perubahan pola sel epitel disebabkan oleh perlakuan perawatan endodontik konvensional, dan bukan karena obat-obatan yang diberikan.

Pada waktu preparasi saluran akar tidak dilakukan tindakan *over instrumentation* seperti yang disarankan oleh Bhaskar (1972), oleh karena tindakan ini akan mengakibatkan preparasi di daerah apikal terlalu lebar. Pelebaran daerah apikal ini menyebabkan tidak mungkin didapatkan *apical constriction* yang diperlukan untuk melakukan teknik pengisian saluran dengan injeksi termoplastis. Selain alasan tersebut, peneliti berasumsi bahwa tindakan *over instrumentation* dapat merupakan jejas baru yang dapat menimbulkan respons yang merugikan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada peningkatan jumlah epitel yang nyata antara kelompok jaringan periapikal normal dan kista radikuler. Hal ini membuktikan bahwa pada proses pembentukan kista radikuler terjadi proliferasi epitel. Menurunnya jumlah epitel secara nyata terlihat baik pada kelompok 3 bulan maupun 6 bulan pasca perawatan endodontik memperlihatkan berkurangnya pengaruh jejas yang menjadi pemicu adanya proliferasi epitel. Selain itu terlihat juga adanya perbedaan gambaran

mikroskopik sel epitel antara kelompok evaluasi 3 bulan pasca perawatan dengan jaringan periapikal yang normal. Pada jaringan periapikal normal sel epitel terlihat sebagai sel epitel *Malassez* yang tersebar di jaringan periodontal, sedangkan pada evaluasi kesembuhan 3 bulan pasca perawatan endodontik konvensional terlihat kelompok kecil epitel yang terperangkap oleh sabut kolagen. Gambaran mikroskopik jaringan periapikal pada sebagian besar kasus kista radikuler dengan evaluasi 3 bulan pasca perawatan sudah memperlihatkan adanya pembentukan sabut-sabut kolagen. Secara keseluruhan tiga bulan setelah dilakukan perawatan endodontik konvensional pada kista radikuler, ternyata sudah terjadi perbaikan kualitas jaringan periapikal.

Jumlah sel epitel pada kelompok kasus kista radikuler dengan evaluasi 6 bulan pasca perawatan lebih kecil secara bermakna dibandingkan dengan jumlah sel epitel pada kelompok kasus kista radikuler dengan evaluasi 3 bulan pasca perawatan endodontik. Gambaran mikroskopik jaringan periapikal pada sebagian besar kasus kista radikuler dengan evaluasi 6 bulan pasca perawatan memperlihatkan adanya pembentukan jaringan ikat pada semua daerah pengamatan. Hasil ini menunjukkan, bahwa pada periode 6 bulan terjadi tingkat pemulihan jaringan periapikal yang lebih baik dibandingkan periode evaluasi 3 bulan.

Hasil yang didapat dari penelitian ini dapat mengungkapkan bahwa perawatan endodontik konvensional dapat menurunkan jumlah sel epitel secara nyata. Penurunan jumlah sel epitel ini ternyata dapat terjadi tanpa mengikuti konsep *over instrumentation* yang dikemukakan oleh Bhaskar (1972). Namun demikian penelitian dengan periode evaluasi perawatan jangka panjang (lebih dari 6 bulan) masih diperlukan untuk melihat karakteristik penurunan jumlah sel epitel selanjutnya (Rukmo 1993).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara jumlah sel epitel sebelum dan setelah perawatan endodontik konvensional dimana jumlah sel epitel setelah perawatan lebih kecil daripada sebelum perawatan endodontik konvensional, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

Pola perubahan jumlah sel epitel kista radikuler setelah perawatan endodontik konvensional pada kista radikuler adalah penurunan jumlah secara nyata.

RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian histopatologik tentang pola perubahan jumlah sel epitel kista radikuler eksperimental setelah perawatan endodontik konvensional.

Kista radikuler eksperimental di-induksi dengan cara merangsang pembentukannya menggunakan bakteri *streptococcus faecalis strain liquefaciens* yang dimasukkan ke dalam saluran gigi hewan coba (*Macaca Fascicularis*) selama 12 bulan. Diagnosis kista radikuler ditegakkan berdasarkan pemeriksaan elektroforesis cairan kista.

Dari 43 kista radikuler eksperimental yang terbentuk, 22 kasus dirawat endodontik konvensional sebagai kelompok perlakuan, sedangkan 21 kasus lainnya tidak dirawat digunakan sebagai kontrol. Dalam penelitian ini juga digunakan kelompok kontrol jaringan periapikal normal sebanyak 19 kasus yang diambil dari gigi sehat yang saluran akarnya tidak dilakukan inokulasi kuman.

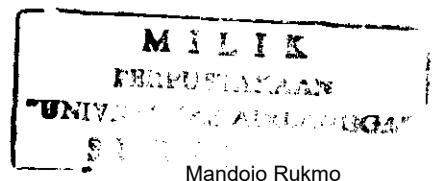
Jaringan periapikal yang diperiksa diproses dalam blok parafin. Teknik pewarnaan yang digunakan adalah HE. Jumlah sel epitel digunakan

untuk mendapatkan pola imunopatologik jaringan periapikal pada tiap kasus yang diteliti. Digunakan tiga waktu evaluasi pengamatan, yaitu pra perawatan endodontik konvensional, 3 bulan pasca perawatan endodontik konvensional dan 6 bulan pasca perawatan endodontik konvensional.

Analisis data menggunakan *Anova dan HSD* menunjukkan, bahwa ada perbedaan yang bermakna antara jumlah sel epitel sebelum perawatan endodontik konvensional dengan jumlah sel epitel sesudah perawatan endodontik konvensional.

DAFTAR PUSTAKA

- BAUMANN, L. dan ROSSMAN, S.R. (1956)
Clinical, roentgenologic and histopathologic findings in teeth with apical radiolucent areas.
Oral Surg., 9 : 1330 - 1336.
- BHASKAR, S.N. (1972)
Nonsurgical resolution of radicular cysts.
Oral Surg., 34 : 458 - 468.
- DAHLEN, G., FABRICIUS, L., HEYDEN, G., HOLM, S.E. dan MOLLER, A.J.R. (1982)
Apical periodontitis induced by selected bacterial strains in root canals of immunized and non immunized monkeys.
Scand. J. Dent. Res., 90 : 207 - 216.
- DESCROZAILLES, C dan DROUILLAT, J.P. (1974)
Treatment of radiculodental cyst.
Actual Odontostomatol., 28 : 281 - 310.
- FREEDLAND, J.B. (1970)
Conservative reduction of large periapical lesions.
Oral Surg., 29 : 455 - 464.
- GROSSMAN, L.I. (1950)
Root canal therapy.
3rd ed. Lea and Febriger. Philadelphia. p.99.
- HADI, S. (1982)
Statistik Jilid I.
Yayasan Penerbit Fakultas Psikologi Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.
Hal. 34 - 53.
- INGLE, J.I. dan TAINTOR, J.F. (1985)
Endodontics.
3rd ed. Lea and Febriger. Philadelphia. Pp.677 - 679.



KONDO, H dan TESAR, J.E. (1972)
The encyclopedia of the animal kingdom.
The Danbury Press. New York. P. 81.

LALONDE, E.R. (1970)
A New Rationale for the management of periapical granulomas and cysts : An evaluation of histopathological and radiological findings.
J. Am. Dent. Assoc., 80 : 1056 - 1059.

MORSE, D.R., PATNIK, J.W. dan SCHARTELE, G.R. (1973)
Electrophoretic differentiation of radicular cysts and granulomas.
Oral Surg., 35 : 249 - 264.

MORSE, D.R., WOLFSON, E. dan SCHACTERLE, G.R. (1975)
Nonsurgical repair of electrophoretically diagnosed radicular cysts.
J. Endod., 1 : 158 - 163.

PRIEBE, W.A., LAZANSKY, J.P. dan WUEHRMANN, A.H. (1954)
The value of the roentgenographic film in the differential diagnosis of periapical lesions.
Oral Surg., 7 : 979 - 983.

RUKMO, M. (1993)
Pengaruh perawatan endodontik konvensional terhadap kesembuhan kista radikuler pada Macaca Fascicularis. Suatu pendekatan imunopatologik.
Disertasi Doktor. Universitas Airlangga. Hal. 99.

SOERONO AKBAR, S.M. (1987)
Pengaruh pembuangan jaringan pulpa dan jaringan periapikal yang terinfeksi pada kesembuhan biologik perawatan endodontik konvensional.
Disertasi Doktor. Universitas Airlangga. Hal. 36-41.

STERN, E.E. (1988)
Clinical thinking in surgery.
Appleton & Lange. Connecticut. Pp. 12 - 34.

SUDIANA, I.K. (1991)
Teknik praktis untuk Jaringan-Sel.
C.V. Dharma Sandi. Pergung-Bali. Hal 16 - 25.

ZAINUDDIN, M. (1989)
Metodologi Penelitian.
Bahan penataran penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Hal. 74 - 105.