

**DISERTASI**

**ANALISIS IMUNOPATOGENESIS  
PULPITIS REVERSIBEL DAN IREVERSIBEL  
BERDASARKAN POLA LIMFOSIT SUBSET Th1 DAN Th2**

**Penelitian Observasional Analitik Laboratorik  
Dengan Pendekatan Immunopatobiologik**



**MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**LATIEF MOODUTO  
NIM: 099712405D**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2001**

**ANALISIS IMUNOPATOGENESIS  
PULPITIS REVERSIBEL DAN IREVERSIBEL  
BERDASARKAN POLA LIMFOSIT SUBSET Th1 DAN Th2**

**Penelitian Observasional Analitik Laboratorik  
Dengan Pendekatan Immunopatobiologik**

**DISERTASI**

**Untuk memperoleh Gelar Doktor  
dalam Ilmu Kedokteran pada  
Program Pascasarjana Universitas Airlangga.  
Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian Doktor Terbuka  
Pada hari Kamis  
Tanggal 29 Maret 2001  
Jam 10.00, W.I.B.**

Oleh:

**LATIEF MOODUTO  
NIM: 099712405D**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2001**

**Lembar Persetujuan**

**DISERTASI INI TELAH DISETUJUI  
TANGGAL 29 MEI 2001**

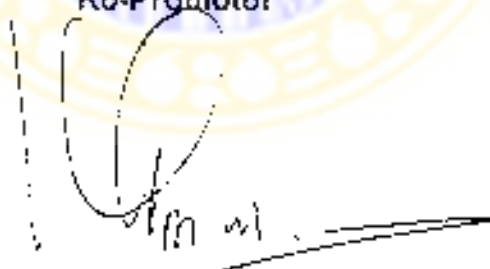
oleh:

Promotor



Prof. Dr. Roemwerdiniadi Soedoko, dr., Sp. PA.  
NIP: 130197905

Ko-Promotor



Dr. Suhartono Taat Putra, dr., M.S.  
NIP: 130934628

Disertasi ini telah diuji pada Ujian Disertasi Tahap I (Ujian Doktor Tertutup)  
Tanggal 26 Pebruari 2001

**PANITIA PENGUJI DISERTASI TAHAP I (UJIAN DOKTOR TERTUTUP)**

**Ketua** : Prof. Dr. H. Pitono Soeparto, dr., Sp.A .(K)

**Anggota** : 1. Prof. Dr. Roemwerdiniadi Soedoko, dr , Sp.PA.  
2. Prof. Marsetyawan HNE Soesatyo, dr., M.Sc., Ph.D.  
3. Prof. Dr. Soegijanto Adi, drg., M.Sc., Sp.KG  
4. Prof. Retno Laksmningsih Soebagyo, drg., MHPed  
5. Dr. Suhartono Taat Putra, dr , M.S.  
6. Kuntoro, dr., MPH., Dr.PH.  
7. Dr. Trijoedani Widodo, drg., M.S.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Rektor Universitas Airlangga  
Nomor : 1717/JO3/PP/2001  
Tanggal, 9 Maret 2001

*".....niscaya Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman diantaramu  
dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat.  
Dan Allah Maha Mengetahui apa yang kamu kerjakan."  
(Q.S. 58) Al-Munafik. (1)*



*"Sesungguhnya ulama adalah pewaris para nabi.  
Sesungguhnya para nabi tidak memwariskan dinar dan dirham,  
tetapi memwariskan ilmu. Barang siapa mengambilnya, maka  
dia telah mengambil bagian yang sempurna." (HR. Bukhari)*



## UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur ke hadirat Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Terima kasih tidak terhingga dan penghargaan yang setinggi tingginya saya sampaikan kepada almarhum Prof. Dr. Noor Rachman, dr., guru besar dalam bidang Mikrobiologi sebagai promotor yang dengan penuh perhatian telah memberikan dorongan, bimbingan walaupun dalam kondisi sakit telah menghantarkan saya sampai selesai ujian proposal. Semoga amal ibadah beliau diterima Allah, S.W.T.

Terima kasih sedalam-dalamnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada Prof. Dr. Roemwerdiniadi Soedoko, dr., Sp.PA., guru besar dalam bidang Patologi Anatomi sebagai Promotor menggantikan almarhum Prof. Dr. Noor Rachman, dr., dengan sifat keibuannya penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan dan saran sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini.

Kepada Dr. Suhartono Taat Putra, dr., M.S., selaku Ko promotor, saya ucapkan terima kasih sedalam-dalamnya, dan penghargaan yang setinggi-tingginya, dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan bimbingan dan saran serta koreksi terhadap penulisan disertasi ini.

Saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Pemerintah Republik Indonesia c.q. Menteri Pendidikan Nasional melalui Tim Manajemen Program Doktor yang telah memberikan bantuan finansial, sehingga meringankan beban saya dalam menyelesaikan disertasi ini.



Dengan selesainya disertasi ini, perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

Rektor Universitas Airlangga Prof. H. Soedarto, dr., DTMH., Ph.D., atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan program Doktor.

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. H. Mohammad Amin, dr., Sp.P. (K) dan mantan direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. H. Soedijono Tirtowidarjo, dr., Sp.THT. (K) atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menjadi mahasiswa program Doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Juliati Hood Alsagaff, dr., MS., Sp.PA., FIAC. selaku ketua program studi Ilmu Kedokteran Program Doktor Pascasarjana Universitas Airlangga, yang telah membantu dalam proses pelaksanaan ujian proposal dan ujian disertasi.

Staf pengajar Program Pascasarjana Universitas Airlangga pada semester I sampai III angkatan tahun 1997 / 1998 Prof. H. Bambang Rahino Setokoesoemo, dr.; Prof. Pumomo Suryohudoyo, dr.; Prof. Eddy Pranowo Soediby, dr., MPH.; Prof. Dr. Pitono Soeparto, dr.; Prof. Josep Glinka, SVD ; Prof. Koento Wibisono; Dr. Widodo JP, dr., M.S., MPH.; Prof. Dr. M. Zainuddin, Drs. Apt ; Prof. Dr. Sarmanu, drh., M.S., Fuad Amsyari, dr., MPH, Ph.D.; Dr. Suhartono Taat Putra, dr., M.S.; Siti Panani, dr, M.S., Ph.D.; Prof. Soetandyo WignyoSoebrato, MPA.; Dr. El Dyson, Drs., M.A.; Prof. Soedarto, dr., DTMH., Ph.D.; Prof. Rachmat Santoso, dr., Sp.PA.; Prof. Dr. PG. Konthen, dr., Sp.PD.. Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc. :



Prof. Dr. Thomas Gardjito, dr., Sp.P.; Dr. Yudayana, dr., Sp.PK.; Dr. Iwan Setiabudi, dr., Sp.PK. (K); Dr. Ami Soewandi Drs. Apt.; Dr. Suprpto Ma'at, Drs. Apt., M.S; Dr. Soetopo, drg., M.Sc.; Dr. Trijoedani Widodo, drg., M.S. yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan yang sangat bermanfaat dalam menyelesaikan pendidikan Program Doktor pada program studi Ilmu Kedokteran. Terima kasih pula kepada Ny. SP Sumarto Danusugondo, Dra., M.Ed., Sudijah Sudarmo, Dra., M.A., yang telah memberikan pelajaran Bahasa Inggris, serta ibu Aneke Koesoemo Asmoro yang memberikan pelajaran Bahasa Belanda dari Erasmus Surabaya.

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, Dr. Boedihardjo, drg., M.Sc., Sp.Perio. yang telah mengusulkan saya untuk mengikuti pendidikan Doktor.

Pimpinan Lembaga Biologi Molekuler Eijkman di Jakarta, Prof. Sangkot Marzuki, dr., M.Sc., Ph.D., selaku Ketua Pelaksana Riset Pembinaan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Kedokteran beserta Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Prof. Umar Fahmi Ashmadi, dr., MPH, Ph.D., yang telah memberikan bantuan dana penelitian RISBIN IPTEKDOK kepada saya dua kali berturut-turut.

Pimpinan Laboratorium Ilmu Hayati Universitas Gajah Mada, yang telah mengizinkan saya melakukan penelitian tersebut, dan saudari Yuli yang telah membantu saya.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. H. Wiyadi, dr., Sp.THT. yang telah mengizinkan saya melakukan penelitian di Laboratorium Patologi Anatomi, Histologi dan Gramik.

Prof. Marsetyawan HNE Soesatyo, dr., M.Sc., Ph.D., guru besar bidang Imunologi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, yang banyak membimbing saya di bidang imunologi.

Dr. Widodo. JP, dr., M.S., MPH., yang telah membimbing, dan memberi saran yang sangat berharga dalam pembuatan rancangan penelitian disertasi ini.

Dr. Sunarko Setyawan, dr., M.S., yang tak pernah bosan memberi masukan kepada saya sejak awal pembuatan proposal sampai disertasi ini selesai.

Alex Tandian, dr., Sp.PA., staf pengajar Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang telah membantu mengamati sel radang dan pengambilan gambar, serta terima kasih kepada Ardiana, dr.

Dr. Watadianto, dr., M.S., Sp.PA., terima kasih atas konsultasi di bidang patologi anatomi.

Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si., yang telah banyak membantu saya tentang pemahaman aktivitas biologik sitokin, pemeriksaan imunohistokimia dan teknik laboratorium.

Kuntoro, dr., MPH., Dr.PH., walaupun penuh kesibukan sempat membantu memberi masukan dan koreksi tentang analisis statistik dan hasil penelitian saya.

Addy Marsudiningsih, dr., M.S., dan sejawat lainnya yang telah membantu dalam pengurusan ijin penelitian di Dinas Kesehatan Kota Madya Surabaya.

Kepala Rumah Sakit Tambak Rejo Surabaya. Muchlas, dr., yang telah mengizinkan saya melakukan penelitian di rumah sakit tersebut. beserta Kartiko, drg.; Edy, drg.; Hesti, drg. dan para medis yang telah membantu dalam pengambilan sampel penelitian.

Kepala Puskesmas Ketabang Kota Madya Surabaya, Ira Ratnani, dr., yang telah mengizinkan saya melakukan penelitian di Puskesmas tersebut beserta Indah, drg.; Yosefin, drg. dan paramedis yang telah membantu saya dalam pengambilan sampel.

Soemartono, drg., M.Sc., Sp.BM., Kepala Laboratorium Bedah Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah mengizinkan melakukan pengambilan sampel pada waktu penelitian pendahuluan.

Adi Hapsoro, drg., M.S., Pembantu Dekan III Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah membantu saya; Dr. Pudjo Nirmolo, drg.; staf Pengajar Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Tnsakti, yang telah membantu meminjamkan jurnal Endodontik.

Wihaskoro Sosroseno, drg., Ph.D., staf pengajar Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gajah Mada, yang telah memberi masukan yang berharga untuk penelitian saya.

Thomas Penturi, Drs., M.S., staf pengajar statistik pada Universitas Patimura Ambon dan Universitas Petra Surabaya. Walaupun sedang sibuk mengambil program Doktor di Pascasarjana Universitas Airlangga, dapat meluangkan waktunya untuk membantu menganalisis data penelitian.

Abdul kholik, Ahli Madya bidang statistik staf laboratorium Komputasi Jurusan Statistik Fakultas MIPA I.T.S Surabaya, yang ikut membantu saya dalam pengolahan data.

Atika, S.Si., staf pengajar biostatistik Laboratorium Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, membantu dalam menyelesaikan disertasi ini, walaupun sedang sibuk mengikuti program S2 pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga; juga sdr. Dian, sekretaris Ilmu Kesehatan Olahraga yang membantu dalam pengetikan.

Eko Mulyo Husodo, S.K.M; Leni Irawaty, A.Md.; dan Bayu Yulianti, A.Md. dengan teliti dan hati-hati telah membantu dalam mengerjakan pemotongan sampel yang sangat kecil serta pengecatan H.E. dan Immunohistokimia di laboratorum Patobiologi Gramik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Ny Haroem Susasi, Ny. Ema Djuwita, Ny Sutarmi dan lainnya yang ditugasi oleh Prof. Dr. Roemwerdiniadi, dr., Sp PA untuk membantu mendampingi saya dalam pengenalan sel radang.

Mustafina, Dra., M.Si., staf pengajar pada Laboratorium Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. dan Rini, A Md., dan M. Zuhdy, S.Sos., beserta semua rekan di Gramik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah membantu untuk mendapatkan jurnal atau abstrak dan internet

H. Abdoel Kamid Iskandar, dr., M.S., sebagai Kepala Laboratorium Anatomi dan Histologi yang telah memberi ijin menggunakan mikroskop, dan



Chairul Anwar, drh., M.Kes. dengan penuh pengertian membantu pengambilan gambar pada mikroskop di Laboratorium tersebut.

Prof. Dr. Marsetio Donosepoetro, dr., Sp.PK. yang banyak memberi masukan walaupun hanya beberapa kali diskusi, terutama tentang etika dan moral seorang ilmuan, untuk itu saya ucapkan terima kasih.

Prof. H.R. Soedarso Djojonegoro, dr., yang telah menyempatkan waktu untuk diskusi di tengah kesibukan beliau khususnya di bidang ilmu faal, dan yang terkesan yaitu saran tentang langkah yang akan dilakukan setelah menyanggah gelar doktor, terima kasih sedalam-dalamnya.

Panitia Penguji Disertasi Tahap I (Ujian Doktor Tertutup) pada tanggal 26 Pebruan 2001 dan Panitia Penguji Disertasi Tahap II ( Ujian Doktor Terbuka ) tanggal 29 Maret 2001, yang terdiri dari Prof. Dr. H. A. Aziz Hubais, Drs., Apt., sebagai Ketua Sidang dan anggota yaitu Prof. Dr. Roemwerdiniadi Soedoko, dr., Sp.PA.; Dr. Suhartono Taat Putra, dr., M.S.; Prof. Dr. Hj. Moetmainah Prajitno, drg., Sp.KG.; Prof. H.R. Soedarso Djojonegoro, dr.; Prof. H. Ari Gunawan, dr., M.S., Ph.D.; Prof. Dr. H.J. Mukono, dr., M.S., MPH.; Prof. Dr. H. Redjani, Drs., Dr. Hadi Sunartyo, drg., M.Sc : Prof. Rachmat Santoso, dr., Sp.PA., terima kasih atas masukan dan koreksi yang telah dibenkan.

Almarhum Prof. R.M. Gardjito, drg., beserta isteri ibu Koeskaini Gardjito, drg., Sp.KG mantan dosen saya yang telah banyak berjasa membimbing saya sejak saya menjadi staf pengajar di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, sampai mengikuti pendidikan Magister pada

Program Pascasarjana Universitas Airlangga. Semoga jasa baik dan amalnya diterima Allah S.W.T.

Guru dan dosen saya sejak menuntut ilmu di Sekolah Dasar, Sekolah Menengah Pertama, Sekolah Menengah Atas, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, Program Magister di Pascasarjana Universitas Airlangga.

Rekan sejawat di Laboratorium Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, khususnya senior saya Prof. Dr. Moetmainah Prajitno, drg., Sp.KG., yang telah memberikan koreksi pada disertasi saya; Prof. Dr. Soegijanto Adi, drg., M.Sc., Sp.KG., Dr. Soetopo, drg., M.Sc., Sp.KG., Soejatmi Iskandar, drg., Sp.KG.; Sudaryani Gunawan, drg., M.S., Sp.KG.; Dr. Trijoedani Widodo, drg., M.S., Dr. H. Ruslan Effendy, drg., M.S., Sp.KG.; Dr. Mandoyo Rukmo, drg., M.Sc., Pembantu Dekan I Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga; dan rekan M. Rulianto, drg., M.S., Sp.KG. yang sekarang menjabat sebagai kepala Laboratorium Konservasi Gigi serta lainnya yang tak dapat saya sebutkan, sekali lagi terima kasih atas bantuannya.

Terima kasih tak terhingga saya sampaikan kepada penderita yang ikut sebagai sampel dalam penelitian, saya menyadari tanpa kesediaan mereka sangat mustahil penelitian ini dapat diselesaikan.

Rekan seangkatan Program Pascasarjana Studi Ilmu Kedokteran Unair tahun 1997-1998 yaitu Dr. Dewi Laelatul Badriah, Dra., M.Kes.; Dr. Enny Yuliani, Ir., M.Si.; Dr. Idris Idham, dr., Sp.JP.; Dr. Djoko Kustono, Ir., M.Pd.; Dr. Etyana Asnar, STP, dr., M.S.; Dr. Moch. Saleh, Drs., M.Pd.;



Dr. Trinil Susilawati, Ir., M.S.; Dr. Indri Safitri, dr., M.S.; Koesnoto, drh., M.S.; Rachmad Romdoni, dr., Sp.JP.; Bagus Subadi, drg., MHPed. dan lainnya, terima kasih atas kerja sama yang baik dan dorongan untuk terus maju.

Almarhumah ibunda Helena Baginda Mooduto dan ayahanda H Abdullah Dukalang Mooduto yang sangat saya cintai, yang telah mendidik dan membesarkan saya dengan penuh kasih sayang yang tulus ikhlas serta tak henti-hentinya mendoakan untuk jadi manusia yang berguna bagi bangsa negara dan agama. Semoga amal ibadah beliau diterima Allah S.W.T. dan diampuni dosanya.

Kedua mertua saya R. Agoes Hartono Tirtodarmo (almarhum) dan ibu R.Aj. Mariati Purbo Adikusumo yang saya cintai, selalu memberikan doa restu serta dengan senang hati menemani ketiga anak kami apabila kami sedang sibuk, semoga budi luhur mereka mendapat imbalan dari Allah S.W.T.

Kakak saya tercinta H. M. Arie Mooduto, S.E. dan isteri Dr. Hj. Siti Sundari, S.H., M.H., walaupun sibuk dengan tugas dan sedang mengikuti Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga, cukup banyak membantu khususnya memberi dorongan dan nasehat yang bemuansa Islami yang sangat menyejukkan

Kakak tercinta Kolonel Laut. Rudy Mooduto, S.E., yang dengan penuh perhatian membantu dan memberi semangat, terima kasih atas budi baiknya.

Kakak tersayang Hj. Ina Mooduto, beserta suami H. Muhammad Nur, S.H., M.Si. yang juga sedang mengikuti Program Doktor, dengan penuh kasih sayang membantu dan mendoakan keberhasilan saya.

Adik Agatha Maharani Tirtodarmo, dr., Sp.PD., terima kasih atas konsultasi medik dalam penelitian saya; adik Ir. Sonny Suryanto, Purnomo Prabowo Tirtodarmo, S.H.; Ny Hetty Wirawan, S.H.; Ny Peny Susilowati, S.H. sekeluarga yang telah mendoakan keberhasilan pendidikan saya.

Akhimya isteri tercinta Jenny Sunariani Tirtodarmo, drg., M.S., dengan penuh pengertian dan pengorbanan mendampingi saya, dan telah memberi masukan pada disertasi saya yang berhubungan dengan ilmu faal serta selalu mendorong untuk keberhasilan pendidikan saya. Tak lupa kepada ketiga anak tersayang, Ajeng Savitri Mooduto, Krishnanda Raditya Mooduto, Putri Primadhani Mooduto, dengan penuh pengertian atas kesibukan ayahnya untuk menyelesaikan disertasi ini. Mohon maaf apabila perhatian papa berkurang, dan untuk isteri serta anak-anakku saya ucapkan terima kasih.

Tidak lupa saya pribadi beserta keluarga menyampaikan kepada yang lain yang belum saya sebutkan satu-persatu, mohon maaf dan banyak terima kasih.

Akhir kata bahwa kesempurnaan itu ada pada Allah S.W.T. semata untuk itu apabila ada hal yang kurang berkenan selama ini, dengan kerendahan hati saya mohon sekali lagi maaf sebesar-besarnya. Kiranya Allah S.W.T. akan membalas budi baik semuanya, dan selaiu meridhoi kita sekalian, serta semoga semuanya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, umat manusia pada umumnya, Amin ya robba! alamin.

## RINGKASAN

Penderita dengan diagnosis pulpitis merupakan kasus terbanyak yang datang ke klinik Endodonsia Fakultas Kedokteran Gigi atau ke Puskesmas, walaupun demikian sampai sekarang ini sering kali terjadi kekeliruan dalam menentukan diagnosis, dan kegagalan perawatan. Hal ini disebabkan karena penentuan diagnosis tersebut hanya berdasarkan gejala klinis yang berupa rasa nyeri yang bersifat individu. Beberapa penelitian tentang pulpitis dengan pemeriksaan histopatologi dan imunologik telah dilakukan, tetapi belum mengungkap secara tuntas khususnya tentang imunopatogenesis pulpitis reversibel maupun pulpitis ireversibel.

Pada pemeriksaan histopatologi tampak adanya respons sel radang kronik yang dominan yaitu, limfosit, makrofag, dan sel plasma (Roitt,1980; Grossman,1988; Ingle,1994; Lehner,1995). Sel radang kronik ini akan berperan pada respons imun, dan beberapa reaksi ini berhubungan dengan reaksi hipersensitivitas yang melibatkan limfosit, dan mungkin reaksi hipersensitivitas tipe lambat dapat terjadi pada radang pulpa karena peran limfosit T (Ingle,1994; Lehner, 1995). Peran limfosit subset Th1 dan subset Th2 pada respons imun pulpitis masih belum terungkap secara jelas, oleh karena itu perlu penelitian secara rinci mengenai imunopatogenesis pulpitis reversibel dan ireversibel berdasarkan pola limfosit subset Th1 dan subset Th2.

Tujuan penelitian yaitu untuk mengungkap imunopatogenesis pulpitis reversibel dan ireversibel berdasarkan pola limfosit subset Th1 dan Th2. Paradigma yang digunakan adalah paradigma imunopatobiologik, karena

dengan paradigma (konsep berfikir) tersebut diharapkan dapat mengungkap imunopatogenesis pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel atas pemahaman pola limfosit subset Th1 dan Th2

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik jenis *comparative study* dengan menggunakan rancangan *cross sectional*. Populasi sampel adalah penderita dengan diagnosis pulpitis yang datang ke Puskesmas Ketabang, dan Puskesmas Tambak Rejo. Penentuan lokasi penelitian secara random, dan pengambilan sampel secara *convention sampling* dari penderita laki-laki usia 18 sampai 40 tahun yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Unit analisis adalah jaringan pulpa yang beradang sedangkan untuk kontrol digunakan jaringan pulpa normal dari gigi molar tiga indikasi cabut. Sampel dibagi dalam tiga kelompok yaitu Kelompok I : pulpitis ireversibel, kelompok ke II adalah pulpitis reversibel dan kelompok III adalah Kontrol yaitu jaringan pulpa normal, masing-masing sejumlah sepuluh.

Variabel penelitian adalah . variabel bebas yaitu limfosit subset Th1 dan Th2 parameter yang diperiksa adalah IL-2,  $\text{INF}\gamma$ , IL-4, IL-10 dan IgG. Variabel tergantung adalah : pulpitis ireversibel dan reversibel, sedangkan parameter yang diperiksa adalah sel fibroblas. Pemotongan jaringan pulpa dengan metode *frozen section* , dan pengecatan sel imunokompeten secara imunohistokimia dengan menggunakan antibodi monoklonal (*mouse anti human* terhadap IL-2,  $\text{INF}\gamma$ , IL-4, IL-10, IgG)

Pengecatan H.E digunakan untuk pengamatan sel PMN, makrofag dan fibroblas. Tahap selanjutnya dilakukan penghitungan sel imunokompeten



yang menghasilkan sitokin IL-2, IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IgG, dan sel PMN, makrofag, serta fibroblas.

Untuk pengujian hipotesis penelitian digunakan analisis multivariat, dan dilakukan uji manova untuk mengetahui apakah ada perbedaan respons imun ketiga kelompok. Ternyata ada perbedaan yang bermakna antara kelompok pulpitis ireversibel, reversibel dan kelompok kontrol dengan nilai *Wilks Lambda* sebesar 0.042 dan  $p = 0.000$ , pada semua variabel penelitian, kemudian dilanjutkan dengan analisis univariat. Dari hasil analisis diskriminan untuk mengidentifikasi variabel pembeda didapatkan 3 variabel terkuat sebagai pembeda yaitu IFN $\gamma$ , IL-10 dan fibroblas.

Dari pola respons imun ketiga kelompok dapat dikemukakan bahwa pada jaringan pulpa normal tampak ada respons imun, hal ini menunjukkan bahwa pada jaringan pulpa normal ada mekanisme pertahanan. Pada pulpitis reversibel tampak dengan naiknya IFN $\gamma$  akan mengaktifkan makrofag yang kemudian menghasilkan TGF $\beta$  yang merangsang pembentukan fibroblas. Hal ini tampak dengan tingginya fibroblas dibanding pada pulpitis ireversibel. Peningkatan IFN $\gamma$  dan IL-10 pada pulpitis ireversibel disebabkan karena IL-10 yang dahulu dinyatakan potensi untuk antiinflamatori ternyata merupakan imunostimulator terhadap CD4, CD8 dan sel NK yang menghasilkan peningkatan IFN $\gamma$  (Law, 2000). Peningkatan IFN $\gamma$  yang dominan menyebabkan kerusakan jaringan kolagen yang lebih parah, hal ini berhubungan dengan reaksi DTH. Peningkatan IFN $\gamma$  yang dominan dapat dijadikan indikator pada pulpitis ireversibel. Berdasarkan hasil analisis pola respons imun ketiga kelompok maka dapat dinyatakan bahwa

imunopatogenesis pulpitis reversibel dan ireversibel dapat dijelaskan berdasarkan paradigma imunopatobiologik dengan pola Th1 dan Th2.

Sebagai saran diperlukan penelitian lebih lanjut tentang respons imun pulpitis khususnya pulpitis reversibel yang bersifat protektif dengan mengamati indikator TGF $\beta$ .





## ABSTRACT

Several studies about pulpitis have been observed, however immunopathogenesis of either reversible or irreversible pulpitis remains poorly understood. By histopathologic examination showed that chronic inflammatory cells play a role in immune response, which relates to hypersensitivity reactions involving lymphocyte, and delayed type hypersensitivity reactions (DTH) may probably occur in pulpitis due to the role of T lymphocyte. The role of subset Th1 and subset Th2 in pulpitis immune response is not clearly proved, so these study on immunopathogenesis of reversible and irreversible pulpitis based on subset Th1 and Th2 pattern is needed.

The aim of this study was to analyze immunopathogenesis mechanism of reversible and irreversible pulpitis based on immune response toward subset Th1 and Th2 pattern. This study used immunopathobiologic paradigm, which was expected to explain the immunopathogenesis of reversible and irreversible pulpitis through the observation of subset Th1 and subset Th2.

Analytical observational comparative study using cross sectional design was used. Samples were taken in convenion sampling from male patients who met the inclusion and exclusion criteria. Samples were devided into three groups : Group I was irreversible pulpitis, Group II was reversible pulpitis, and Group III was normal pulpal tissue. Each group consisted of ten samples. Variables examined were IL-2, IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IgG, PMN, macrophage, fibroblast. The dental pulp tissue were sectioned by frozen section method, and immunocompetent cells were stained immunohistochemically using monoclonal antibody. Variables macrophage, PMN, and fibroblast were stained with Haematoxylin Eosin.

Multivariate analysis and manova test were used to find immune response difference between the groups. Significant difference was found between irreversible pulpitis, revesible pulpitis and control groups with Wilks Lambda value of 0, 042 = 0, 000 at all variables

The results of this research were indicated that there was immune response in normal dental pulp tissue, showed the existence of defense mechanism. In reversible pulpitis group,  $IFN\gamma$  was higher than that in control group (normal pulpal tissue), indicated the activity of macrophage which subsequently produced  $TGF\beta$  that stimulated formation of fibroblast for collagenous tissue formation. It was also indicated by higher fibroblast in that group compared to that in irreversible pulpitis.  $IFN\gamma$  and IL-10 in irreversible pulpitis was high because IL-10, previously believed to be potential for antiinflammation, also has immunostimulatory for CD4, CD8, and NK cells resulting in increased  $IFN\gamma$  production. Higher number of  $IFN\gamma$  presenting subset Th1 was related to DTH reaction, so that predominant  $IFN\gamma$  can be an indicator in irreversible pulpitis.

**Conclusion :** Immunopathogenesis of reversible and irreversible pulpitis can be explained using immunopathobiologic paradigm with subset Th1 and subset Th2 pattern. Further studies on pulpitis immune response by observing some other cytokines are recommended.

**Keywords :** *pulpitis, immune response, cytokines, Th1 and Th2 pattern, immunopathology.*

## DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul dalam .....	i
Prasyarat Gelar .....	ii
Halaman Persejutan .....	iii
Penetapan Panitia Penguji Disertasi.....	iv
Ucapan Terima Kasih . . . . .	v
Ringkasan ....	xv
Abstract .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xxi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xxv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xxvi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> . . . . .	<b>xxvii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xxviii</b>
<b>Bab 1      PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1    Latar Belakang.....	1
1.2    Rumusan Masalah .....	5
1.3    Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1 Tujuan umum .....	6
1.3.2 Tujuan khusus . . . . .	6
1.4    Manfaat Penelitian . . . . .	7
1.4.1 Manfaat teonts .....	7
1.4.2 Manfaat praktis . . . . .	7
<b>Bab 2      TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>8</b>
2.1    Awal Perkembangan Jaringan Pulpa .....	8
2.2    Fungsi Jaringan Pulpa .....	10
2.3    Histologi dan Fisiologi Jaringan Pulpa .....	10
2.4    Sistem Sirkulasi Darah Jaringan Pulpa.....	11
2.5    Sistem Sirkulasi Limfe Jaringan Pulpa .....	13

2.6	Sistem Saraf Jantung Pulpa . . . . .	14
2.7	Sel Jaringan Pulpa . . . . .	16
2.7.1	Odontoblas . . . . .	16
2.7.2	Fibroblas . . . . .	18
2.7.3	Sel mesenkhim . . . . .	18
2.7.4	Sel dendritik . . . . .	19
2.7.5	Sel mast . . . . .	19
2.7.6	Sel imunokompeten . . . . .	20
2.8	Bahan Dasar Jaringan Pulpa . . . . .	20
2.9	Serabut Jaringan Pulpa . . . . .	21
2.10	Pulpitis . . . . .	22
2.10.1	Penyebab pulpitis . . . . .	22
2.10.2	Klasifikasi pulpitis . . . . .	24
2.10.3	Pulpitis reversibel . . . . .	25
2.10.4	Pulpitis ireversibel . . . . .	25
2.11	Pengertian imunopatobiologi . . . . .	28
2.12	Radang . . . . .	30
2.13	Respons Imun . . . . .	31
2.14	Perkembangan Sel Imunokompeten . . . . .	33
2.15	Beberapa Komponen yang Berperan pada Respons Imun . . . . .	35
2.15.1	Antigen dan imunogen . . . . .	35
2.15.2	Makrofag . . . . .	35
2.15.3	Limfosit T . . . . .	37
2.15.4	Limfosit B . . . . .	41
2.15.5	Sel plasma . . . . .	42
	1. Immunoglobulin G . . . . .	43
2.15.6	Sitokin . . . . .	44
	a Interferon $\gamma$ . . . . .	45
	b Interleukin 2 . . . . .	46
	c Interleukin 4 . . . . .	46
	d Interleukin 10 . . . . .	47

2.15.7	Komplemen .....	48
2.16	Mekanisme Perubahan Immunopatologik pada Jaringan Radang.....	49
2.17	Respons Immunopatobiologik pada Pulpitis.....	52
<b>Bab 3</b>	<b>KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN dan HIPOTESA PENELITIAN .....</b>	<b>56</b>
3.1	Kerangka Konseptual Penelitian .....	56
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptuai .....	57
3.3	Hipotesis Penelitian .....	59
<b>Bab 4</b>	<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>60</b>
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	60
4.2	Populasi, Sampel, dan Unit Analisis .....	60
4.2.1	Teknik pengambilan sampel.....	61
4.2.2	Besar sampel .....	63
4.3	Variabel Penelitian .....	64
4.4	Batasan Operasional Penelitian.....	65
4.5	Bahan dan Instrumen Penelitian .....	67
4.5.1	Bahan untuk memproses jaringan pulpa .....	67
4.5.2	Instrumen penelitian .....	67
4.5.3	Tata kerja penelitian .....	66
	a. Pemeriksaan limfosit penghasil INF $\gamma$ .....	69
	b. Pemeriksaan limfosit penghasil IL-2 .....	70
	c. Pemeriksaan limfosit penghasil IL-4 .....	71
	d. Pemeriksaan limfosit penghasil IL-10.....	71
	e. Pemeriksaan sel plasma penghasil IgG .....	71
	f. Penghitungan limfosit penghasil sitokin dan sel plasma penghasil imunoglobulin .....	71
	g. Pewarnaan Hematoksin Eosin .....	72
	h. Penghitungan sel radang jaringan pulpa. ....	73
	i. Alur penelitian .....	74



4.6	Tempat dan Waktu Penelitian.....	75
4.6.1	Tempat penelitian .....	75
4.6.2	Waktu penelitian .....	75
4.7	Analisis Data.....	75
<b>Bab 5</b>	<b>HASIL PENELITIAN dan ANALISIS .....</b>	<b>77</b>
5.1	Deskriptif Subjek Penelitian .....	77
5.2	Deskriptif Statistik Variabel Penelitian.....	78
5.3	Hasil Uji Perbedaan Respons Imun Pulpitis Ireversibel, Reversibel dan Kontrol .....	79
5.4	Hasil Analisis Diskriminan Untuk Identifikasi Variabel Pembeda .....	81
5.5	Pembuatan Pola Immunopatobiologi dari Kelompok Pulpitis Ireversibel, Reversibel dan Kontrol .....	82
5.6	Hasil Foto Variabel Penelitian .....	84
<b>Bab 6</b>	<b>PEMBAHASAN .....</b>	<b>89</b>
6.1	Hasil Temuan Penelitian .....	89
6.2	Kendala Penelitian .....	99
<b>Bab 7</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>102</b>
7.1	Kesimpulan .....	102
7.2	Saran .....	103
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>104</b>
	<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>114</b>



## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1: Sitokin yang dihasilkan oleh limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2 .....	48
Tabel 5.1 : Data deskriptif Setiap Variabel Penelitian .....	78
Tabel 5.2 : Hasil Uji Manova antara kelompok ireversibel, reversibel dan kontrol! .....	80
Tabel 5.3 : Hasil uji perbedaan respons imun kelompok IREV dan REV .....	80
Tabel 5.4 : Hasil uji perbedaan respons imun kelompok IREV dan Kontrol .....	80
Tabel 5.5 : Hasil uji perbedaan respons imun kelompok REV dan Kontrol .....	80
Tabel 5.6 : Hasil analisis diskriminan .....	81
Tabel 5.7 . Nilai <i>Fisher's Linear</i> pada 3 Variabel .....	81
Tabel 5.8 : Persentase Tingkat Kekuatan Pengelompokan .....	82

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Pembentukan <i>Bell stage</i> .....	9
Gambar 2.2	Susunan odontoblast dalam ruang pulpa .....	17
Gambar 2.3	Proses pematangan sel darah dan sel sistem imun .....	34
Gambar 2.4	Makrofag sebagai APC .....	36
Gambar 2.5	Aktivasi limfosit Th .....	36
Gambar 2.6	Respons imun yang diperantarai oleh limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2.....	41
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual Penelitian .....	56
Gambar 4.1	Alur Penelitian .....	74
Gambar 5.1	Grafik nilai rerata setiap variabel penelitian, .....	79
Gambar 5.2	Grafik Pola Respons Immunopatobiologik pada kelompok pulpitis ireversibel, reversibel dan kontrol .....	83
Gambar 5.3	Hasil Pengecatan Immunohistokimia pada pulpitis irev. dengan antibodi monoklonal terhadap IL-2 .....	84
Gambar 5.4	Hasil Pengecatan Immunohistokimia pada Pulpitis irev dengan antibodi monoklonal terhadap IFN- $\gamma$ .....	84
Gambar 5.5	Hasil Pengecatan Immunohistokimia pada pulpitis irev dengan antibodi monoklonal terhadap IL-4 .....	85
Gambar 5.6	Hasil Pengecatan Immunohistokimia pada pulpitis irev dengan antibodi monoklonal terhadap IL-10 .....	85
Gambar 5.7	Hasil Pengecatan Immunohistokimia pada pulpitis irev dengan antibodi monoklonal terhadap IgG. ....	86
Gambar 5.8	Hasil Pengecatan H.E. terhadap sel PMN, makrofag dan limfosit pada pulpitis irev .....	86
Gambar 5.9	Hasil Pengecatan H.E. terhadap fibroblas pada jaringan pulpa .....	87
Gambar 5.10	Hasil Pengecatan Immunohistokimia pada jaringan pulpa normal.....	87
Gambar 5.11	Hasil Pengecatan H.E. pada pulpitis irev .....	88
Gambar 5.12	Hasil Pengecatan H.E. pada jaringan pulpa normal .....	88

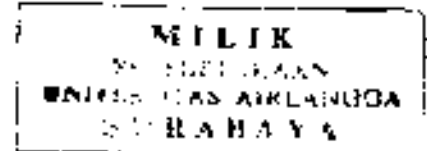
**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
Lampiran 1. Pengujian Homogenitas .....	114
Lampiran 2. Uji Normalitas Kolmogorov Smirnov .....	120
Lampiran 3. Uji Perbedaan Respons Imun dengan Manova .....	123
Lampiran 4. Analisis Diskriminan untuk identifikasi variabel Pembeda .....	153
Lampiran 5. Pola Respons Immunopatobiologik .....	160
Lampiran 6. Data Penelitian .....	166
Lampiran 7. Surat Keterangan Kelaikan Etik Penelitian .....	167
Lampiran 8. Surat Persetujuan ( <i>informed consent</i> ).....	168
Lampiran 9. Surat Keterangan Direktorat Sosial Politik Pemda Tk I Jatim .....	169
Lampiran 10. Surat Keterangan Kantor Sosial Politik Pemda Tk II Surabaya .....	170
Lampiran 11. Surat Keterangan Dinas Kesehatan Daerah Pemerintah Kota Madya Daerah Tk II Surabaya .....	171
Lampiran 12. Surat Keterangan dari Rumah Sakit Tambak Rejo Surabaya .....	172
Lampiran 13. Surat Keterangan dari Puskesmas Ketabang Surabaya .....	173
Lampiran 14. Hasil Pemeriksaan Laboratorium .....	174
Lampiran 15. Daftar Riwayat Hidup .....	175

## DAFTAR SINGKATAN

Ab	: Antibodi
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
C	: <i>Complement</i>
CMI	: <i>Cell Mediated Immunity</i>
CTL	: <i>Cytotoxic T Lymphocyte</i>
DTH	: <i>Delayed Type Hypersensitivity</i>
H.E.	: Hematoksilin Eosin
IFN- $\gamma$	: Interferon Gamma
Ig	: Immunoglobulin
IL	: Interleukin
Irrev.	: Ireversibel
K	: Kontrol
LPS	: Lipopolisakarida
M3	: Molar Ke-3
MAF	: <i>Macrophage Activated Factor</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MO	: Makrofag
NK Cell	: <i>Natural Killer Cell</i>
Pe	: <i>Porphyromonas endodontalis</i>
PGE2	: Prostaglandin E2
PMN	: Poli Morfo Nuklear
Rb	: Rahang bawah
Rev.	: Reversibel
Tc	: <i>T cytotoxic</i>
TcR	: <i>T cell receptor</i>
TGF	: <i>Tumor Growth Factors</i>
Th	: <i>T helper</i>
TNF	: <i>Tumor Necrotizing Factors</i>
Ts	: <i>T supressor</i>

## BAB 1 PENDAHULUAN



### 1.1 Latar Belakang

Pulpitis atau radang pulpa merupakan penyakit pulpa terbanyak yang dijumpai di klinik endodonsia. Diagnosis yang akurat khususnya mengenai pulpitis sangat dibutuhkan untuk menentukan ketepatan rencana perawatan. Pulpitis dibedakan menjadi pulpitis reversibel dan ireversibel, namun diagnosis ini sering tidak tepat karena hanya berdasarkan gejala klinis berupa rasa nyeri yang bersifat individu. Penelitian mengenai pulpitis dengan pemeriksaan secara histopatologik dan imunologik telah dilakukan, namun belum mengungkap secara lengkap khususnya tentang peran modulasi keseimbangan limfosit subset Th1 dan subset Th2 pada imunopatobiogenesis pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel.

Dari hasil penelitian di beberapa rumah sakit di Indonesia menunjukkan bahwa jumlah kasus pulpitis 37% dan semua kasus penyakit gigi dan mulut, sedangkan penderita yang dirawat di klinik endodonsia pada dua Fakultas Kedokteran Gigi (FKG) di Indonesia menunjukkan bahwa pulpitis mencapai 50% dan semua kasus yang dirawat (Akbar, 1991). Dari hasil pemantauan penyakit gigi dan mulut dari pendenta yang berkunjung ke Rumah Sakit Departemen Kesehatan dan Pemerintah Daerah pada akhir Pelita V, menunjukkan bahwa karies gigi sebanyak 17,22% dan penyakit pulpa serta penapikal sebanyak 35,83% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1994). Hasil survei pendahuluan yang telah peneliti lakukan di



klินิก endodontia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga pada bulan Desember tahun 1998, menunjukkan bahwa dari 136 kasus ternyata 69% adalah diagnosis pulpitis. Selain itu sering dijumpai gigi dengan diagnosis pulpitis reversibel yang dirawat pulpkaping ternyata tidak berhasil dan menjadi pulpitis ireversibel atau berakhir menjadi gangren pulpa

Pulpitis umumnya merupakan kelanjutan proses karies yang berlangsung lama. secara histopatologis tampak respons radang kronik yang dominan yaitu limfosit, makrofag dan sel plasma (Roitt, 1980; Grossman, 1988; Ingle, 1994; Lehner, 1995). Apabila proses karies berjalan terus dan mendekati pulpa sampai terjadi perforasi, maka penetrasi kuman dan toksin ke dalam pulpa akan berlanjut. Sel radang akan meningkat sehingga keadaan kronik akan menjadi akut, dan mengakibatkan abses bahkan terjadi nekrosis terutama di bagian koronal, sehingga pada pulpitis ireversibel dijumpai kerusakan jaringan.

Sel radang kronik ini akan berperan pada respons imunologik, dan dikatakan beberapa reaksi ini berhubungan dengan reaksi hipersensitivitas yang melibatkan limfosit. Reaksi hipersensitivitas tipe lambat (*delayed type hypersensitivity*) mungkin dapat terjadi pada radang pulpa karena adanya peran limfosit T (Ingle, 1994; Lehner, 1995). Pada jaringan pulpa terbentuk daerah nekrotik dengan daerah infiltrasi leukosit yang padat di bagian bawah, dan di bagian luar dibatasi oleh daerah proliferasi fibroblas serta serabut kolagen (Grossman 1988). Pada pulpitis ireversibel tampak limfosit subset *T helper* dan subset *T cytotoxic* lokal meningkat, dan bila respons imun meningkat maka peradangan dapat diatasi. Pada kenyataannya keadaan



tidak dapat menjadi normal kembali. dan sampai sejauh ini keadaan tersebut belum dapat dijelaskan secara lengkap.

Imunopatobiogenesis pulpitis yang tidak dapat ditentukan dengan pasti dapat menyebabkan kesalahan dalam menentukan diagnosis, dan radang akan berlanjut sehingga dapat terjadi kerusakan di daerah penapikal. Kesalahan diagnosis akan berpengaruh pada rencana perawatan, dan pada prognosisnya. Pada pulpitis reversibel akan dilakukan perawatan pulpkaping sedangkan pada pulpitis ireversibel dilakukan pulpektomi total dengan cara mengambil seluruh jaringan pulpa. Perawatan pulpektomi total berpengaruh pada kekuatan gigi tersebut atau dengan kata lain gigi akan menjadi rapuh, karena gigi yang tanpa jaringan pulpa (non vital) tidak terjadi lagi transportasi ion secara fisiologik (Weine, 1989; Sunanani, 1996).

Penelitian yang berkonsep patobiologik secara univariat telah dilakukan misalnya deteksi prostaglandin E2 pada pulpitis ireversibel (Nakanishi, 1995). Selain itu penelitian yang berkonsep imunopatobiologik misalnya peran IL-6 pada plasmin proteolitik yang menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler (Hosoya, 1998), serta deteksi IL-2 pada jaringan pulpa yang beradang dan yang normal telah dilakukan. Dinyatakan bahwa IL-2 dapat menyebabkan proliferasi limfosit T, dan pelepasan mediator ini dapat mengakibatkan kerusakan terhadap jaringan pulpa (Rauchenberger, 1997). Analisis perubahan imunopatologik untuk memperbaiki diagnosis atas dasar imunopatogenesis pulpitis telah dilakukan Widodo (1997), namun hal ini belum menjawab masalah secara lengkap, khususnya mengenai mekanisme respons imun berdasarkan atas peran limfosit subset Th1 dan subset Th2

Pada pulpitis ireversibel diduga limfosit subset Th2 lebih dominan daripada limfosit subset Th1 sehingga cenderung terjadi *delayed type hypersensitivity*, tetapi hal ini masih perlu dibuktikan. Menurut Kresno (1996) untuk menginduksi timbulnya reaksi *delayed type hypersensitivity* (DTH) diperankan oleh limfosit subset Th1 dan bukan oleh limfosit subset Th2. Walaupun penelitian secara univariat telah dilakukan namun respons imun pulpitis berdasarkan limfosit subset Th1 dan Th2 secara multivariat belum dilakukan. Hal ini mengingat respons imun merupakan interaksi dan berbagai respons sel imunokompeten.

Atas dasar ketidakjelasan patogenesis pulpitis tersebut, maka perlu dikembangkan lebih mendalam dengan menggunakan paradigma imunopatobiologik dengan konsep keseimbangan limfosit subset Th1 dan Th2. Dengan paradigma imunopatobiologik diharapkan selain untuk mengakurasi diagnosis pulpitis reversibel dan ireversibel, juga dapat mengungkap patogenesis tersebut. Pemahaman atas pola limfosit subset Th1 dan subset Th2 dapat digunakan untuk menjelaskan proses imunopatogenesis penyakit, dan digunakan untuk pengobatan secara imunologik.

Jaringan pulpa yang terpapar imunogen akan mengaktifkan respons imun yang diperankan oleh makrofag dan limfosit T serta melepaskan beberapa sitokin. Deteksi kandungan sitokin melalui pemeriksaan *cytokine profile* dapat menjelaskan proses respons imun tersebut (Malagnino, 1992). Limfosit *T helper* yang terdiri dari subset Th1 dan subset Th2 belum dapat diidentifikasi secara langsung tetapi dengan *cytokine profile* dapat dibedakan

berdasarkan sekresi sitokinya, sehingga dapat mengungkap mekanisme pulpitis. Sitokin yang dihasilkan oleh limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2 sangat berperan terhadap modulasi respons imun khususnya peran interferon gama (IFN $\gamma$ ) terhadap reaksi DTH dan IL-10 yang merupakan sitokin supresor. Oleh karena itu pada penelitian tersebut sitokin yang diamati adalah IFN $\gamma$ , interleukin 2 (IL-2), yang dihasilkan oleh limfosit subset Th1, dan interleukin 4 (IL-4), interleukin 10 (IL-10), yang dihasilkan oleh limfosit subset Th2, serta imunoglobulin G (IgG) yang dihasilkan sel plasma. Selain itu diamati beberapa sel yang berhubungan dengan proses peradangan antara lain makrofag, PMN, serta fibroblas sebagai pembentuk jaringan kolagen.

Identifikasi limfosit subset Th1 melalui ekspresi IFN $\gamma$  dan IL-2, sedangkan limfosit subset Th2 melalui ekspresi IL-4 dan IL-10 dengan menggunakan antibodi monoklonal terhadap masing-masing sitokin tersebut. Selain itu dilakukan deteksi imunoglobulin G (IgG) dengan antibodi monoklonal terhadap IgG. Identifikasi sel makrofag, PMN, dan fibroblas dengan menggunakan pengecatan Hematoksin Eosin. Penelitian dilakukan secara lokal pada jaringan pulpitis dan jaringan pulpa normal sebagai kontrol dengan pengamatan morfologik. Oleh karena respons imun lokal lebih mencerminkan perubahan biologis yang terjadi di daerah yang mengalami jejas (Putra,1997). Pemotongan jaringan segar dengan metoda *frozen section* dan pengecatan secara imunohistokimia. Jaringan pulpa gigi sebagai unit analisis didapatkan dari gigi molar pendenta dengan diagnosa pulpitis

setelah pencabutan berdasarkan indikasi cabut dan persetujuan penderita, serta tidak menderita penyakit sistemik.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan respons imun pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel berdasarkan pola limfosit subset Th1 dan subset Th2 ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Mengungkap imunopatobiogenesis pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel berdasarkan respons imun dengan pola limfosit subset Th1 dan subset Th2.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan perbedaan respons imun pulpitis reversibel, pulpitis ireversibel dan kelompok kontrol berdasarkan pola limfosit subset Th1 dan subset Th2
2. Mendapatkan variabel respons imun pembeda yang dominan (diskriminator) pada pulpitis reversibel, pulpitis ireversibel dan kelompok kontrol
3. Membuat pola diskriminan respons imun pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel sehingga dapat menjelaskan mekanisme imunopatobiogenesis pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Hasil penelitian ini dapat menjelaskan mekanisme imunopatobiologik pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel berdasarkan pola limfosit subset Th1 dan subset Th2 sehingga dapat menjelaskan imunopatogenesis pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel secara jelas.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

Dengan terungkapnya imunopatogenesis pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel berdasarkan pola limfosit subset Th1 dan Th2 maka dapat mengklarifikasi serta menyempurnakan penanganan pulpitis, serta dapat menentukan indikator diagnosis, prognostik, dan melengkapi menentukan rencana perawatan pulpitis, sehingga kesalahan dapat dihindari.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Awal Perkembangan Jaringan Pulpa

Pembentukan jaringan pulpa gigi dimulai sekitar minggu ke enam kehidupan janin, pada waktu permulaan perkembangan gigi. Jaringan pulpa gigi berasal dari sel ektomesenkhimal oleh karena asal mulanya dari sel kista saraf. Ektomesenkhimal inilah yang memulai dan mengontrol perkembangan struktur gigi, dan pembentukan jaringan kapiler untuk mendukung aktivitas suplai bahan makanan dari kompleks ektomesenkhim-epitelium (Seltzer, 1984; Cohen, 1994).

Ektomesenkhim di bawah lapisan endotelial yang menebal ini akan menjadi papila gigi, kemudian mengalami histodiferensiasi menjadi pulpa gigi yang menandai gigi sulung mendatang. Jaringan ini disebut sebagai pulpa gigi setelah sel-sel menjadi matang dan dentin telah terbentuk. Daerah epitel yang menebal tersebut akan berproliferasi dan kemudian membentuk *bud stage* yang disebut organ enamel. Organ enamel ini setelah berproliferasi akan membentuk suatu permukaan cembung terdiri dari sel kuboid yang disebut epitelium enamel bagian luar dan permukaan cekung terdiri dari sel epitel yang disebut epitelium enamel bagian dalam yang kemudian berdiferensiasi menjadi ameloblas (Grossman, 1988).

Proliferasi organ enamel ke dalam ektomesenkhim yang menghasilkan suatu permukaan cembung dan cekung ini merupakan ciri khas perkembangan yang disebut *cap stage*. Bentuk ini juga disebut *ball*

stage karena berbentuk mirip lonceng, seperti tampak pada gambar 2.1. Bagian tengah dan kedua lapis sel endotelial tersebut dipisahkan oleh cairan mukus interseluler yang banyak mengandung glikogen, yang disebut *stellate reticulum* (Seltzer, 1984; Grossman, 1988; Ingle, 1994). Sel ektomesenkhimal di bawah epitelium enamel bagian dalam akan melanjutkan kepadatan selular, dan struktur ini merupakan papila gigi yang kemudian melanjutkan perkembangan histodiferensiasi menjadi pulpa gigi. Sel tersebut juga berkembang menjadi preodontoblas, yang kemudian mengalami pematangan menjadi odontoblas yang berperan dalam pembentukan matriks dentin. Pada *bud stage* dan *cap stage* ditemukan aktivitas dari enzim alkalin fosfatase, dan pada *odontoblastic layer* enzim tersebut mulai aktif setelah proses diferensiasi odontoblas. Aktifitas enzim alkalin fosfatase pada odontoblas meningkat, dengan dimulainya proses dentinogenesis (Seltzer, 1984).



- OEE : *outer enamel epithelium*
- SR : *stellate reticulum*
- IEE : *inner enamel epithelium*
- DP : *dental papilla*
- CL : *cervical loop*
- DS : *dental sac*

Gambar. 2.1 : Pembentukan *Bell stage* (Cohen, 1994)

Pulpa dibagi dalam beberapa daerah yaitu daerah odontoblastik yang mengelilingi perifer pulpa, daerah bebas sel, daerah kaya sel dan daerah sentral. Pada daerah odontoblastik selain odontoblas juga ditemukan saraf sensorik tidak bermielin. Sel odontoblas tampak padat membentuk suatu lapisan di bagian koronal, fungsi utamanya adalah memproduksi dentin.

Daerah bebas sel atau daerah *Weil*, adalah daerah pulpa yang relatif tanpa sel terletak sebelah sentral dari daerah odontoblas. Meskipun daerah ini disebut bebas sel, namun berisi beberapa fibroblas, sel mesenkhim dan makrofag. Fibroblas terlibat dalam produksi dan pemeliharaan serabut retikular yang ditemukan pada daerah ini. Jika odontoblas dirusak oleh kuman, sel mesenkhim dan fibroblas berkembang menjadi odontoblas baru, sedangkan makrofag berfungsi untuk fagositosis. Unsur utama daerah ini adalah pleksus kapiler, pleksus saraf dan substansi dasar.

Daerah kaya sel terletak sentral dari daerah bebas sel, dan sebagai komponen utamanya adalah substansi dasar, fibroblas, serabut kolagen, sel mesenkhim yang tidak berkembang dan makrofag. Daerah sentral adalah daerah pulpa yang sebenarnya, berisi pembuluh darah dan saraf yang tertanam di dalam matriks pulpa bersama fibroblas (Ingle, 1994).

#### **2.4 Sistem Sirkulasi Darah Jaringan Pulpa**

Sistem sirkulasi darah merupakan sistem transportasi nutrisi dan oksigen menuju sel dan mengangkut sisa metabolisme dari sel untuk dieliminasi tubuh. Pada jaringan pulpa berlangsung mikrosirkulasi yang berfungsi untuk membawa nutrisi dan oksigen ke jaringan dan membuang

sisa metabolisme dari jaringan tersebut. Kebanyakan pembuluh darah jaringan pulpa adalah arteriol, kapiler dan venule. Pembuluh darah Kapiler berakhir pada daerah yang hampir tidak mengandung sel dan membentuk suatu pleksus kaya subodontoblastik.

Pertukaran nutrisi dan pembuangan metabolik melalui dinding kapiler terjadi bila tekanan intravaskuler kapiler arterial lebih tinggi dari tekanan osmotik jaringan pulpa, dan diatur oleh hukum hidrostatik dan osmotik. Hal ini juga dikontrol oleh mekanisme saraf simpatik yang mengiringi pembuluh darah. Ukuran arteriol kira-kira 50  $\mu\text{m}$ , diliputi oleh beberapa lapis otot polos, sedangkan kapilar sekitar 8-10  $\mu\text{m}$  dan hanya dilapisi selapis endotelium dan membran basalis saja. Dinding kapiler tebalnya tidak lebih dari 0,5  $\mu$ , yang bersifat semipermeabel yang memungkinkan pertukaran cairan. Ciri khas dari kapiler yaitu tidak mempunyai sel otot polos, hanya sedikit spinkter prekapilar yang ditemukan pada mikrosirkulasi. Oleh karena itu jumlah darah dalam kapiler diatur oleh spinkter prekapiler. Suptai darah dikontrol oleh penjaralan impuls dan bahan humoral, dan juga dikontrol oleh mekanisme hormonal. Epineprin yang dihasilkan oleh medula adrenal menyebabkan vasokonstriksi otot pembuluh darah sehingga aliran darah menjadi berkurang, sedangkan pelepasan asetil kolin oleh saraf parasimpatis akan menyebabkan dilatasi pembuluh darah. Mikrosirkulasi jaringan pulpa melalui aliran darah dari arteriol melewati foramen apikal kemudian keluar lagi bersama vena melalui foramen apikal yang terletak di bagian ujung akar gigi (Roth, 1981; Seitzer, 1984; Walton, 1998).





Sistem sirkulasi darah yang berlangsung adalah sebagai berikut: pertama-tama darah berasal dari vena kava mengalir ke atrium kanan, kemudian ke ventrikel kanan melalui katup trikaspid, dan dari ventrikel kanan melalui arteri pulmonalis darah dipompakan menuju ke paru-paru. Di dalam paru-paru darah menerima oksigen, kemudian melalui vena pulmonari darah masuk ke atrium kiri melalui katup mitral sampai ke ventrikel kiri. Pada saat sistol darah yang telah mengandung oksigen dipompakan dari ventrikel kiri melalui aorta, kemudian darah dibagikan ke seluruh tubuh melalui pembuluh darah arteri. Pertama kali arteri mensuplai jaringan pulpa dari arteri alveolar posterior superior, arteri infra orbita dan arteri alveolar inferior dari arteri maksilaris interna. Setelah darah disuplai dalam jaringan pulpa melalui pembuluh kapiler, maka sisa metabolisme bersama aliran darah melalui vena pulpa keluar dari foramen apikal. Bersama vena tubularis dari pleksus pterigoid, darah mengalir ke vena internal maksilaris yang terus ke jantung dan masuk melalui vena kava (Roth, 1981; Seltzer, 1984).

## 2.5 Sistem Sirkulasi Limfe Jaringan Pulpa

Sistem limfatik merupakan sistem sirkulasi yang mempunyai fungsi utama adalah untuk resirkulasi cairan interstisial ke peredaran darah, dan juga mengangkut hasil produksi sel ke sirkulasi darah. Sebelum mencapai peredaran darah, cairan disaring melalui *lymph nodes* dan kelenjar. Maksud tersebut untuk menghindari tubuh terhadap invasi kuman dan benda asing lainnya, yang diperankan oleh leukosit. Selain berfungsi sebagai pertahanan tubuh terhadap rangsangan dan luar ataupun antigen, aliran limfe berfungsi:



menjaga keseimbangan filtrasi dan absorpsi serta tekanan cairan antar sel. Apabila keseimbangan ini terganggu maka akan terjadi udem.

Keberadaan pembuluh limfe di dalam pulpa menjadi pertentangan karena kemiripannya dengan pembuluh kapiler. Beberapa peneliti meyakini adanya pembuluh limfe di dalam jaringan pulpa dan peran limfatik sistem melalui pengamatan baik mikroskop sinar dan elektron serta adanya tekanan osmotik jaringan pulpa. Adanya perembesan protein darah dan bahan lain melalui dinding kapiler ke celah jaringan menghasilkan cairan interstisial. Dengan adanya peran limfatik sistem, cairan dan protein tersebut dialirkan kembali ke aliran darah. Tekanan dari cairan di dalam pulpa ini merupakan tekanan cairan pulpa. Pembuluh limfe mempunyai dinding yang tipis, dengan bentuk lumen yang tidak teratur, dan pada umumnya berada dekat dengan daerah sub odontoblas (Seitzer 1984; Grossman, 1988; Ingle, 1994).

## 2.6 Sistem Saraf Jaringan Pulpa

Pada umumnya sistem saraf merupakan alat komunikasi untuk mengatur sebagian besar fungsi tubuh. Neuron merupakan sel utama dari sistem saraf yang berfungsi menghantarkan impuls dan reseptor ke sistem saraf pusat. Neuron mempunyai sebuah cabang yang panjang yang disebut axon dan berfungsi untuk menghantarkan gelombang listrik yang disebut *nerve impuls*, sedangkan dendrit berfungsi menerima impuls dari sel lain. Rangsangan tersebut mengakibatkan polarisasi ion pada membran sel yang menimbulkan potensial aksi dan ditransmisikan melalui peran mediator

kimia. Rangsangan yang menimbulkan rasa nyeri dapat berupa rangsangan mekanis, rangsangan termal (panas dan dingin) dan rangsangan kimia. Rangsangan tersebut harus diubah dahulu menjadi impuls listrik, dan perubahan ini disebut transduksi. Transmisi dari neuron prasinapsis ke neuron pascasinapsis berlangsung melalui senyawa kimia yang disebut *neurotransmitter* (asetilkolin, prostaglandin, histamin, serotonin, *substance P*, dan lainnya) yang disekresikan oleh neuronprasinapsis. Sabut saraf akson diliputi oleh lapisan bermielin dan tanpa mielin, dan penjalaran pada sabut bermielin lebih cepat dari penjalaran sabut tak bermielin, sebab pada sabut saraf bermielin terjadi lompatan listrik pada setiap segmen sabut akson (Seltzer, 1984; Rensburg, 1995; Guyton, 1996; Suryohudoyo, 2000).

Ada tiga tipe saraf yang terdapat dalam jaringan pulpa, yang pertama yaitu saraf sensorik tak bermielin dan saraf otonom (simpatik), yang menyertai pembuluh darah dan berfungsi pada vasokonstriksi, kedua yaitu saraf somatik sensorik, dan ke tiga adalah saraf somatik sensorik tipe C yang tak bermielin. Umumnya pada saraf pulpa terdiri dari saraf yang bermielin (tipe A $\delta$ ) dan tipe C yang tak bermielin, yang mempunyai reseptor penerima rasa nyeri. Rasa nyeri pada pulpa disebabkan oleh rangsangan pada sistem saraf otonom. Rangsangan saraf bermielin tipe A $\delta$  memberikan rasa nyeri yang cepat, tajam karena mempunyai nilai ambang rasa nyen yang rendah. Sabut saraf tidak bermielin diaktivasi oleh mediator kimia yaitu bradikinin dan histamin (Sessle, 1986; Trowbridge, 1986; Cohen, 1994).

Ada tiga teori tentang hipersensitivitas pulpa yang dikemukakan yaitu rangsangan saraf pada dentin, teori reseptor dentin, dan teori hidrodinamik.

Dari ketiga teori tersebut yang lebih beralasan untuk diterima adalah teori hidrodinamik. Rangsangan terhadap odontoblas berupa rangsangan mekanik dapat menyebabkan perpindahan isi tubulus dentin. Dalam hal ini jaringan pulpa berfungsi sebagai reseptor mekanik untuk meneruskan transmisi rasa nyeri ( Brannstrom, 1986; Rensburg, 1995).

Sistem saraf dalam jaringan pulpa masuk melalui foramen apikal menuju kearah mahkota. Ujung saraf memasuki odontoblas, kemudian subodontoblas masuk ke dalam tubulus dentin, dan bagian inilah yang pertama menerima rangsangan yang kemudian diteruskan ke sistem saraf pusat. Saraf trigeminus bercabang menjadi saraf optalmik, saraf maksilaris dan saraf mandibularis, dan saraf yang menginervasi jaringan pulpa gigi yaitu saraf maksilaris dan saraf mandibularis (Seltzer, 1984; Rensburg, 1995; Guyton, 1996; Chusida,1997).

## **2.7 Sel Jaringan Pulpa**

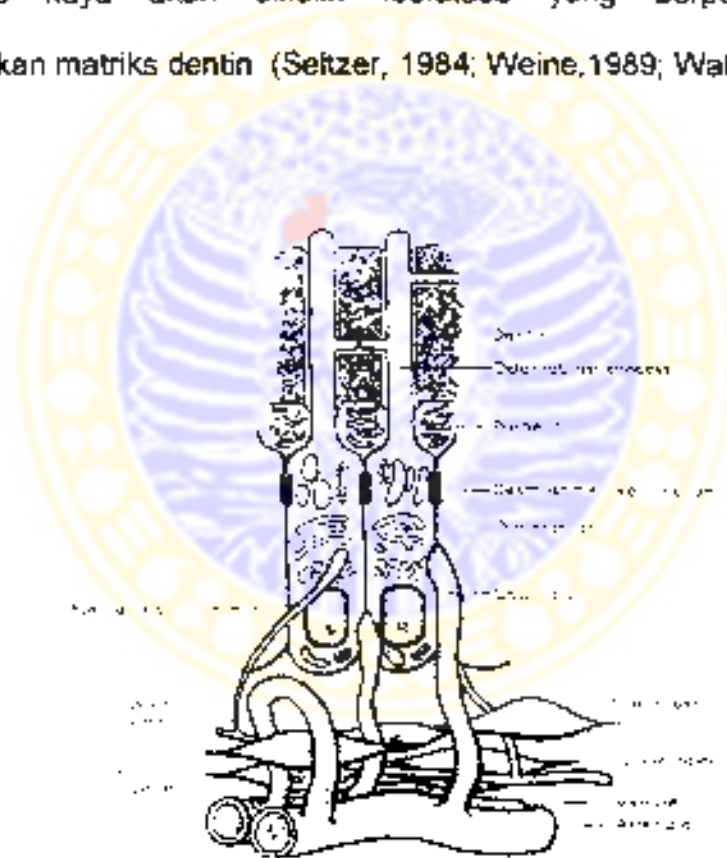
Sel yang ada di dalam jaringan pulpa diantaranya adalah sel odontoblas, sel fibroblas, sel mesenkhim, sel dendritik, sel mast, dan sel imunokompeten. Keadaan dan peran dari beberapa sel jaringan pulpa tersebut akan dibahas di bawah ini.

### **2.7.1 Odontoblas**

Sel odontoblas dikatakan spesifik dalam jaringan pulpa karena memegang peranan penting pada fungsi dentin dan pulpa. Odontoblas membentuk suatu lapisan di daerah perifer dan mensintesa matriks yang

akan menjadi dentin. sehingga beberapa penulis lebih condong menamakan sel ini dengan sebutan sel dentinoblas karena sel ini menunjukkan fungsi utamanya membentuk dentin.

Sel odontoblas terdiri dari dua komponen yaitu badan sel dan prosesus odontoblas. Badan sel terletak di bawah matriks dentin yang tidak termineralisasi (*predentin*), sedangkan prosesus meluas ke dentin dan ke predentin melalui tubulus dentin seperti terlihat pada gambar 2.2. Sel odontoblas kaya akan alkaline fosfatase yang berperan terhadap pembentukan matriks dentin (Seltzer, 1984; Weine, 1989; Walton, 1998).



Gambar 2.2 . Susunan odontoblas dalam ruang pulpa. (Cohen dan Burns, 1994)

inflamasi dan berfungsi sebagai sel fagositik terhadap bakteri, benda asing dan sel mati.

Lokasi sel ini terutama di sekitar pembuluh darah pada daerah kaya sel dan sukar dikenali (Grossman, 1988; Weine, 1989; Walton, 1998). Sel mesenkhim ini biasanya berada di bagian luar pembuluh darah, sebelum ada radang tampak agak memanjang dan pada saat timbul radang sel tersebut dapat berdiferensiasi menjadi makrofag.

#### 2.7.4 Sel dendritik

Sel dendritik seperti sel makrofag, merupakan sel imunokompeten yang dijumpai dalam epidermis, sel ini disebut sebagai sel Langerhans. Sel dendritik terutama didapatkan dalam jaringan limfoid, tetapi juga banyak tersebar di jaringan ikat termasuk jaringan pulpa. Sel dendritik disebut sebagai *antigen presenting cells*, seperti makrofag karena dapat mengekspresikan antigen MHC II pada permukaan sel.

Sel dendritik bersama sel makrofag dan limfosit lainnya berperan dalam *immunosurveillance* jaringan pulpa. Sel ini mempunyai daya fagosit yang lebih lemah atau sama sekali tidak mempunyai daya fagosit dibandingkan dengan sel lain (Cohen, 1994).

#### 2.7.5 Sel mast

Sel mast tersebar di dalam jaringan ikat dan berada dalam kelompok kecil. Pada jaringan pulpa yang beradang sel tersebut penting dan berperan



pada reaksi inflamasi. Granula dari sel mast tersebut berisi heparin, histamin, dan mediator kimia lainnya (Cohen, 1994).

### 2.7.6 Sel imunokompeten

Sel imunokompeten yang ditemukan pada jaringan pulpa normal adalah makrofag, limfosit T, limfosit B dan sel plasma. Sel ini merupakan bagian dari mekanisme pengawasan dan respons awal yang terjadi di dalam jaringan pulpa. Sel ini akan menghancurkan mikroorganisme, imunogen, sel mati dan benda asing. Sel makrofag adalah sel fagosit yang berada dalam jaringan dan berasal dari pembuluh darah yang dikenal sebagai monosit. Limfosit memegang peranan penting dalam sistem imun, yang merupakan derivat dari *limfoid stem cell* di dalam sumsum tulang. Limfosit mengalami diferensiasi menjadi limfosit T dan limfosit B, kemudian limfosit B berdiferensiasi menjadi sel plasma (Seltzer, 1984, Cohen, 1994). Penjelasan mengenai sel makrofag, limfosit T, limfosit B, dan sel plasma dibahas pada bagian lain yaitu topik : Beberapa komponen yang berperan pada respons imun.

## 2.8 Bahan Dasar Jaringan Pulpa

Bahan dasar jaringan pulpa merupakan matriks dimana sel jaringan ikat dan sabut-sabut tertanam, dapat berupa cairan maupun dalam bentuk gel dan berfungsi untuk membantu nutrisi dan metabolisme sel yang berada di dalamnya (Weine, 1989; Cohen, 1994). Seperti pada jaringan ikat, bahan dasar tersebut mengandung glikoprotein dan asam mukopolisakarhid

Metabolisme sel dan sabut dalam pulpa diperantarai oleh bahan dasar tersebut.

## 2.9 Serabut Jaringan Pulpa

Pada jaringan pulpa ditemukan serabut kolagen, dan serabut kolagen tersebut didapatkan pada semua jenis jaringan ikat yang terdiri atas protein kolagen. Serat tersebut dalam keadaan segar tampak putih, oleh karena itu juga disebut sebagai serat putih. Kolagen yang terdiri dari protein adalah yang paling banyak dijumpai pada mamalia. Sifat fisik adalah : serat kolagen bervariasi diameternya dari satu sampai 12 mikron atau mikrometer ( $\mu\text{m}$ ), walaupun beberapa serat dapat bergabung membentuk suatu berkas yang berukuran lebih besar. Di dalam berkas serat dipersatukan oleh sedikit substansi mukoprotein. Serat ini lurus atau sedikit bergelombang, panjangnya tidak tentu dan mungkin dalam gabungan longgar atau padat tergantung tempat dan fungsinya (Leeson, 1985).

Dalam keadaan segar serat kolagen bersifat lunak dan mudah dibengkokkan, relatif tidak elastis dan sangat kuat. Serat ini bening dan homogen, tetapi samar-samar terlihat bergaris memanjang. Pada insang jaringan, serat kolagen bersifat eosinofil dan terputas merah oleh pikrofuksin *Van Gieson*. Pengecatan khusus dengan malion asam tampak biru, sedangkan dengan *Masson* tampak hijau. Molekul sabut kolagen terdiri dari *triple helix* tiga rantai polipeptida. Seperti protein lainnya kolagen dibentuk dalam ribosom. Ada beberapa tipe sabut kolagen (sekurang-kurangnya ada 5 tipe) tetapi pada jaringan pulpa hanya terdapat sabut kolagen tipe I dan

tipe III. Tipe 1 dijumpai pada hampir seluruh tubuh, sedangkan tipe 3 pada jaringan tertentu. Sabut kolagen terdiri dari molekul yang disebut tropokolagen, dan terdiri dari banyak asam amino terutama yaitu glisin, prolin, hidroksi prolin, hidroksi lisin. Tropokolagen dibentuk oleh rangkaian asam amino  $\alpha 1$  dan  $\alpha 2$ , dan perbedaan antara sabut kolagen tipe 1 dan tipe 3 yaitu : tipe 1 terdiri dari dua rantai  $\alpha 1$  dan satu rantai  $\alpha 2$ , sedangkan sabut kolagen tipe 3 terdiri dari tiga rantai  $\alpha 1$ . Di dalam jaringan pulpa selain sabut kolagen juga terdapat sabut elastis dan sabut retikulin. Secara morfologi ukuran ketebalan sabut kolagen lebih tebal, kemudian sabut elastis, dan yang paling tipis adalah sabut retikulin (Seltzer, 1984; Leeson, 1985; Cohen, 1994; Cotran, 1999).

## **2.10 Pulpitis**

Pulpitis adalah suatu infeksi yang terjadi pada jaringan pulpa gigi dengan gambaran klinik yang akut atau kronik, dan dapat mengenai sebagian atau seluruh jaringan pulpa (Grossman, 1988). Pulpitis merupakan proses lanjut dari karies yang disebabkan oleh mikroorganisme (Dolby, 1981, Roitt, 1980; Hosoya, 1998).

### **2.10.1 Penyebab pulpitis**

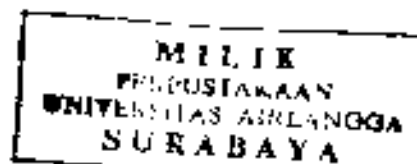
Umumnya pulpitis disebabkan oleh karena kuman ataupun toksin yang dihasilkan kuman tersebut lewat proses karies. Beberapa jenis kuman yang ditemukan dalam jaringan pulpa yang mengalami infeksi, baik kuman aerob maupun anaerob. Jenis kuman aerob berupa streptokokus (alfa

hemolitik, gama hemolitik). sedangkan jenis anaerob yaitu kokus gram positif, kokus gram negatif, basil gram positif, basil gram negatif (Slots, 1992)

Selain itu kuman streptokokus mutan merupakan penyebab karies yang dapat menimbulkan kerusakan dari struktur gigi meliputi enamel dan dentin akibat produk kuman yang berupa asam laktat dan enzim proteolitik. Kuman lain yang ditemukan adalah *Porphyromonas* yang dahulu dikenal dengan nama *bacteroides*, dan *Peptostreptococcus* (Gram positive anaerobes), dikatakan sering dijumpai pada kasus abses jaringan pulpa dan periapikal (Hosoya, 1998).

Lipopolisakarida (LPS) dari kuman *Porphyromonas endodontalis* dapat menyebabkan kerusakan jaringan pulpa, pemeriksaan dengan mikroskopik tampak dilatasi pembuluh darah dan dapat menimbulkan reaksi imunopatologik, karena merusak sitoplasma atau bersifat endotoksin terhadap fibroblas dan makrofag. Oleh karena itu dikatakan LPS memegang peranan penting pada infeksi jaringan pulpa dan penyakit periapikal (Nakane, 1996; Hosoya, 1997; Toyosawa, 1997) Mekanisme kerja LPS melalui makrofag, yang menghasilkan IL-12, IL-1, serta TNF $\alpha$  dan dapat juga mengaktifkan limfosit B.

Beberapa peneliti mengklasifikasi pulpitis berdasarkan patogenesis yaitu pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel





### 2.10.2 Klasifikasi pulpitis

Penentuan klasifikasi penyakit pulpa sering tidak tepat. hal ini disebabkan karena banyaknya variasi gejala yang terjadi pada proses radang tersebut, terutama yang hanya berdasarkan gejala klinis. Namun demikian beberapa penulis mengklasifikasi kelainan pulpa sebagai berikut :  
Kelainan pulpa dibagi menjadi pulpitis, degenerasi pulpa dan nekrosis pulpa. Pulpitis dibagi menjadi pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel, sedangkan pulpitis reversibel dibagi menjadi simptomatik dan asimtomatik, dan pulpitis ireversibel dibagi menjadi akut dan kronis. Pulpitis ireversibel akut dibagi menjadi tipe responsif terhadap rangsangan dingin dan responsif terhadap rangsangan panas. sedangkan pulpitis ireversibel kronis dibagi menjadi asimtomatik dengan pulpa terbuka, pulpitis hiperplastik dan resorpsi interna  
Degenerasi pulpa dibagi menjadi kalsifik dan perubahan lain (Grossman, 1988)

Penegakan diagnosis dan klasifikasi penyakit pulpa oleh Walton (1998) lebih didasarkan atas gejala klinis daripada temuan histopatologis. Oleh karena itu penyakit pulpa dikelompokkan menjadi pulpitis reversibel, pulpitis ireversibel, pulpitis hiperplastik dan nekrosis. Ford (1997) membagi keadaan jaringan pulpa dalam beberapa tingkat, yaitu sebagai berikut : pulpa normal, pulpitis reversibel, pulpitis ireversibel dan nekrosis pulpa.

Dengan demikian dapat ditegaskan bahwa pulpitis adalah suatu penyakit infeksi jaringan pulpa yang secara klinis dikelompokkan menjadi pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel.



### 2.10.3 Pulpitis reversibel

Pulpitis reversibel adalah suatu radang pulpa pada tingkat ringan sampai sedang, yang disebabkan oleh suatu rangsang dan sistem pertahanan jaringan pulpa masih mampu mengatasinya, dan dapat sembuh kembali bila rangsang dihilangkan. Gejala klinik yang berupa linu atau sakit akan hilang bila penyebabnya dihilangkan. Pada pemeriksaan mikroskopik, tampak adanya dentin reparatif, pecahnya lapisan odontoblas, dilatasi pembuluh darah, udem, dan ditemukan sel radang kronik yaitu makrofag, limfosit, dan sel plasma.

### 2.10.4 Pulpitis ireversibel

Pulpitis ireversibel adalah suatu infeksi jaringan pulpa yang parah yang tidak akan sembuh lagi meskipun penyebabnya dihilangkan, sehingga jaringan pulpa cepat atau lambat akan menjadi nekrotik. Pulpitis ireversibel merupakan akibat atau perkembangan lebih lanjut dari pulpitis reversibel. Gejala kliniknya berupa rasa nyeri yang hebat, dan tidak mereda walaupun penyebabnya dihilangkan. Keadaan ini disebabkan oleh kuman dan toksin pada proses karies yang mengakibatkan reaksi imunopatobiologik. Kerusakan yang berat yang melampaui mekanisme pertahanan tubuh akan mengakibatkan nekrosis (Ford, 1997, Grossman, 1988, Walton, 1998).

Tanda radang pada pulpitis tidak dapat terlihat secara lengkap pada pemeriksaan klinik kecuali adanya rasa nyeri yang diperoleh melalui anamnesa pada penderita. Hal ini karena jaringan pulpa terletak di dalam jaringan gigi yang keras yaitu dentin dan enamel. Usaha untuk mengatasi

hal tersebut di bidang endodontik yaitu, diagnosa dibuat berdasarkan pemeriksaan subyektif dan obyektif (Grossman,1988; Seltzer, 1984; Cohen,1994). Pemeriksaan meliputi pemeriksaan radiologi dan pemeriksaan klinik seperti pemeriksaan vitalitas pulpa, perkusi, tekanan, derajat kegoyangan gigi, dan palpasi janggian sekitar gigi.

Secara histopatologik tampak adanya daerah abses dan nekrotik, limfosit, sel plasma dan makrofag. Keadaan ini dapat mempunyai tingkat inflamasi kronik dan akut di dalam pulpa. Pulpitis ireversibel dapat disebabkan oleh suatu rangsangan yang merugikan dan berlangsung lama seperti karies. Bila karies menembus dentin, dapat menyebabkan respons inflamasi kronik, dan bila tidak diatasi maka kerusakan dalam jaringan pulpa akan meningkat. Pada daerah nekrotik akan menarik PMN secara kemotaksis dan memulai reaksi inflamasi akut. Terjadi fagositosis oleh PMN, kemudian PMN yang mempunyai masa hidup pendek akan mati dan melepaskan enzim lisosomal.

Enzim lisosom ini yang akan menyebabkan lisis beberapa stroma pulpa, dan bersama dengan debris seluler PMN yang mati membentuk eksudat. Reaksi inflamasi ini yang menghasilkan mikroabses (Grossman, 1988). Tampak pula sel mast yang kaya akan histamin dan bradikinin. Kedua mediator tersebut berhubungan dengan inflamasi, dan merupakan mediator kimia yang berperan terhadap rasa nyeri (Sunanani, 1999).

Sel radang yang penting pada abses tersebut adalah neutrofil, sedangkan disekitar abses terdapat infiltrasi limfosit, sel plasma dan makrofag yang padat. Sebaliknya di beberapa bagian lain pulpa membenkan

respons terhadap karies yang perforasi, dengan terjadinya ulserasi. Di bawah permukaan nekrotik terdapat daerah infiltrasi leukosit yang padat, dan di bagian luar terdapat daerah fibroblas yang berproliferasi dan serabut kolagen. Bahan radang menembus daerah fibrus dan proses radang menyebar pada lapisan pulpa yang lebih dalam, dan sebagai hasil akhir adalah nekrosis (Grossman, 1988 ; Ingle, 1994).

Pada pulpitis ireversibel yang kronik dapat juga terjadi pulpitis hiperplastik kronik atau disebut sebagai polip pulpa. Keadaan ini merupakan suatu inflamasi pulpa yang produktif berupa jaringan granulasi, kadang tertutup oleh epitelium yang disebabkan karena intasi yang ringan yang berlangsung kronis. Hal ini disebabkan oleh adanya pembukaan atap pulpa karena karies, dan intasi yang ringan berupa iritasi mekanis dari pengunyahan dan adanya infeksi kuman yang merupakan rangsangan. Masa jaringan pulpa keluar dari ruang pulpa melalui bagian yang terbuka menempati kavitas karies.

Penampilan secara klinis polip pulpa tersebut adalah khas dengan masa jaringan granulasi yang ke merah-merahan dan mudah berdarah, karena adanya suatu anyaman pembuluh darah yang terdapat dalam jaringan tersebut. Pulpitis hiperplastik kronis tidak memberikan gejala atau kurang sensitif dibanding jaringan pulpa normal kecuali selama pengunyahan terasa memberikan tekanan dan rasa yang tidak menyenangkan. Pada pemeriksaan histopatologis tampak adanya epitelial skuamus yang menutupi permukaan polip tersebut. Jaringan granulasi merupakan jaringan

penghubung vaskular yang berisi sel neutrofil, limfosit dan sel plasma. Serabut saraf dapat ditemukan pada lapisan epitel tersebut.

Penelitian yang dilakukan oleh Goodis dan Saeki (1997), yaitu telah mengidentifikasi adanya mediator kimia berupa bradikinin, *Substance P* dan *neurokinin A* pada jaringan pulpa yang mengalami infeksi dengan menggunakan teknik *chromatography*. Hubungan antara gejala klinik atau radiografik dengan adanya enzim yang dihasilkan kuman (Hashioka, 1994; Ninomiya, 1997), serta IgG, IgA, Ig M dan IL-1 $\beta$  pada eksudat dari saluran akar (Kuo, 1998) telah dikemukakan. Bahan tersebut konsentrasinya tinggi pada kelainan periapikal dengan gigi non vital.

## 2.11 Pengertian Imunopatobiologi

Imunopatobiologi merupakan suatu ilmu yang berasal dari perkembangan patobiologi dan imunologi yang mempunyai spektrum luas dan merupakan sumber konsep baik dalam pengkajian maupun untuk penelitian. Akhir-akhir ini dengan berkembangnya biologi seluler dan molekuler, maka muncul patobiologi seluler dan patobiologi molekuler.

Dalam kajian tersebut akan dikemukakan beberapa istilah sehubungan dengan konsep imunopatobiologi, yaitu :

Patologi adalah ilmu yang mempelajari tentang penyakit (Chandrasoma, Taylor, 1995).

Patobiologi adalah ilmu yang mempelajari perubahan biologik yang menyimpang, mulai dari sistem sampai molekul, yang disebut abnormal yang dapat menimbulkan penyakit (Hill, 1980; Putra, 1997). Melalui pendekatan



patobiologik seorang ahli patobiologik akan kaya dengan konsep yang dapat digunakan untuk menyelesaikan berbagai masalah di bidang ilmu kedokteran melalui penelitian (Constantinides . 1994).

Imunologi adalah ilmu yang mempelajari perubahan biologik, yang berupa serangkaian proses dari respons tubuh terhadap imunogen.

Imunopatologik merupakan ilmu yang mempelajari kelainan respons imunologik yang menimbulkan penyakit.

Imunopatobiologi digunakan untuk menamakan kajian terhadap sistem imun yang menyimpang, yang menempatkan kelainan sistem imun baik sebagai penyebab maupun sebagai akibat dan proses patobiologik (Putra,1997).

Konsep ini berkembang pula atas dasar kemajuan dari penelitian imunologi yang dapat mengungkap imunopatogenesis dan proses penyembuhan suatu penyakit khususnya di bidang Kedokteran Gigi (Rauchenberger, 1997; Widodo, 1997).

Komponen imun juga ditemukan pada jaringan pulpa yang mengalami radang yang disebabkan oleh proses karies, sehingga jaringan pulpa mempunyai kemampuan untuk melawan kuman tersebut (Izumi, 1995; Rauchenberger, 1997). Sel imunokompeten yang utama yang berfungsi dalam respon imun spesifik yang ditemukan pada pulpitis adalah limfosit T, dan B. Oleh karena itu penelitian untuk menjelaskan imunopatogenesis pulpitis ini dapat menggunakan konsep imunopatobiologik dengan mengambil jaringan pulpa gigi yang beradang sebagai unit analisis.



darah. Rasa nyeri disebabkan oleh penekanan ujung saraf oleh bahan eksudat, juga diperankan oleh bradikinin dan prostaglandin  $E_2$ . selain itu prostaglandin dan interleukin 1 (IL-1) dapat menyebabkan demam. Leukosit yang berperan pada reaksi akut tersebut terdiri dari neutrofil dan makrofag.

Radang kronik disebabkan oleh jejas yang terus menerus dan menetap, sering kali selama beberapa minggu atau bulan dan menyebabkan infiltrasi mononuklear dan proliferasi fibroblas. Sel mononuklear terdiri dari sel makrofag, limfosit, dan sel plasma yang merupakan sel radang kronik. Eksudat leukosit pada radang kronik disebut mononuklear, hal ini untuk membedakan dari eksudat polimorfonuklear pada radang akut. Radang kronik dapat timbul setelah radang akut, atau responnya sejak awal bersifat kronik. Perubahan radang akut menjadi kronik berlangsung bila respons radang akut tidak dapat reda, disebabkan penyebab jejas yang menetap atau terdapat gangguan pada proses penyembuhan normal.

Bahan yang berperan dalam proses radang antara lain komplemen dan enzim. Beberapa produk aktif biologis yang dihasilkan oleh makrofag yang diaktifkan antara lain enzim, terdiri dari protease netral (elastase dan kolagenase). Protein plasma merupakan produk aktif biologis yang lain yang terdiri dari komplemen dan faktor koagulasi (Seltzer, 1984; Stites, 1997; Cotran, 1999).

### 2.13 Respons Imun

Respons imun merupakan komponen suatu sistem yang terjadi agar supaya tubuh dapat mempertahankan keseimbangan antara lingkungan luar

dan lingkungan dalam (Baratawidjaya,1996). Respons imun dapat pula diartikan sebagai interaksi seluler yang bersifat kompleks, yang terjadi karena adanya rangsang yang bertindak sebagai imunogen dan merupakan usaha tubuh untuk mempertahankan kondisi homeostasis (Stites,1997). Secara jelas dapat dikemukakan bahwa fungsi imun diperlukan dalam hal : Pertama pertahanan tubuh, yang ditujukan terhadap infeksi oleh mikroorganisme, antara lain melalui: pengenalan (membedakan) bahan asing atau diri sendiri, destruktif, dan regulasi. Kedua homeostatis, terutama untuk eliminasi komponen tubuh yang sudah tua atau rusak. Ketiga pengawasan, untuk penghancuran sel yang bermutasi.

Secara kinetik respons imun dibagi dua yaitu respons imun primer dan sekunder. Respons imun primer adalah respons imun yang terjadi pada individu pada saat pertama kali kontak dengan imunogen, sedangkan respons imun sekunder terjadi setelah respons imun primer. Respons imun primer pada umumnya relatif lebih lemah dibanding dengan respons imun sekunder.

Apabila sistem imun terpapar zat yang dianggap asing, maka ada dua respons imun juga yang mungkin terjadi yaitu: respons imun nonspesifik dan respons imun spesifik. Perbedaan utama antara kedua respons ini adalah dalam hal spesifisitas dan pembentukan memori terhadap antigen tertentu pada respons imun spesifik, yang tidak terdapat pada respons imun non spesifik. Walaupun demikian kedua jenis respons ini saling meningkatkan efektifitasnya dan respons imun yang terjadi merupakan interaksi antara satu komponen dengan komponen lain yang terdapat dalam sistem imun.

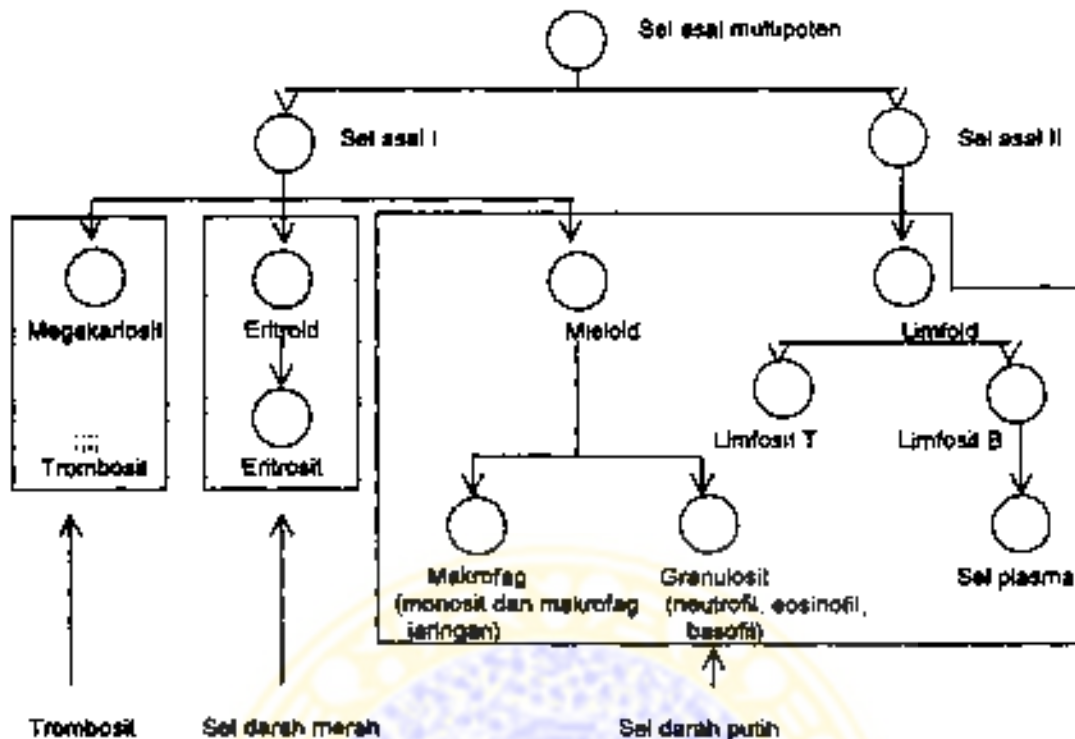
Interaksi tersebut berlangsung bersama sedemikian rupa dan mekanismenya tidak dapat dipisahkan satu sama lain, sehingga menghasilkan suatu aktifitas biologik yang seirama dan serasi.

Pada respons imun spesifik yang memegang peranan penting adalah limfosit, karena sel ini dapat mengenal setiap imunogen baik yang intraseluler maupun ekstraseluler misalnya yang dijumpai dalam cairan tubuh atau dalam darah. Imunogen dapat berupa molekul yang berada pada permukaan patogen atau dapat juga berupa toksin yang diproduksi oleh patogen yang bersangkutan (Kresno, 1996, Stites, 1997; Goldsby, 2000).

#### **2.14 Perkembangan Sel Imunokompeten**

Sel imuno kompeten tersebar di seluruh tubuh, dan berasal dari sel asal yang multipoten yang kemudian berdiferensiasi menjadi dua golongan sel asal. Pertama golongan sel asal berkembang menjadi : a. megakerosit, sel asal trombosit. b. eritroid, sel asal eritrosit. c. sel mieloid, sel asal granulosit, mastosit atau basofil, monosit dan makrofag. Sel asal yang kedua berkembang menjadi sel limfoid, sel asal sel B, dan sel T.

Sel mieloid kemudian berkembang menjadi sel yang berperan dalam sistem imun nonspesifik dan sel limfoid menjadi sel yang berperan dalam sistem imun spesifik seperti yang tampak pada gambar 2.3. Sel leukosit yang diproduksi dalam sumsum tulang akan masuk ke pembuluh darah dan kemudian meninggalkan sirkulasi masuk ke jaringan, seperti yang dapat dilihat pada skema dibawah ini (Baratawidjaya, 1996).



Gambar. 2.3 : Proses pematangan sel darah dan sel sistem imun (Baratawidjaja, 1996).

Sel imunokompeten yang utama yang berfungsi dalam respons imun spesifik yaitu limfosit T, limfosit B dan subset limfosit. Limfosit secara garis besar digolongkan menjadi dua populasi yaitu limfosit T yang berfungsi dalam respons imun seluler dan limfosit B yang berfungsi dalam respons imun humoral. Respons imun spesifik dimulai dengan aktifitas makrofag atau APC yang memproses antigen (imunogen). kemudian akan dipresentasikan bersama MHC II ke permukaan sel makrofag dan akan dikenal oleh limfosit *T helper* (Th).

Apabila antigen ini disajikan bersama MHC I maka akan dikenali oleh limfosit T sitotoksik atau Tc (Bellanti, 1993; Subowo, 1993; Kresno, 1996;



Roitt, 1996, Stites, 1997). Sinyal ini menginduksi limfosit untuk memproduksi berbagai jenis sitokin, yang dapat berperan terhadap sistem imun tersebut.

## **2.15 Beberapa Komponen yang Berperan pada Respons Imun**

### **2.15.1 Antigen dan imunogen**

Pengertian antigen adalah: molekul atau substansi yang mampu bereaksi dengan antibodi yang diproduksi atas rangsangan dari imunogen, sedangkan imunogen adalah molekul atau substansi yang dapat menimbulkan respons imun baik respons imun seluler maupun respons imun humoral ataupun keduanya, bila substansi tersebut masuk ke dalam tubuh. Imunogen yang paling poten umumnya merupakan makromolekul protein, polisakarida, polipeptida, atau polimer sintetik.

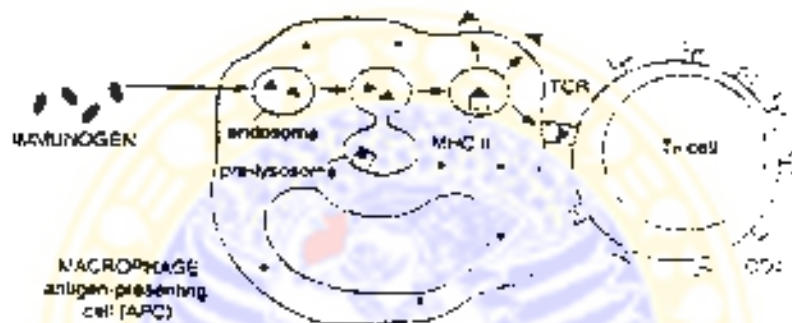
Imunogenisitas suatu substansi ditentukan oleh beberapa faktor penting yaitu: substansi tersebut harus bersifat asing, harus berukuran cukup besar, susunan molekulnya harus bersifat kompleks, cara masuk imunogen ke dalam tubuh, dan faktor genetik individu (Kresno, 1996; Stites, 1997; Goldsby, 2000).

### **2.15.2 Makrofag**

Makrofag merupakan salah satu sel mononuklear fagosit yang berperan selain pada proses radang radang kronik, juga berperan pada respons imun. Setelah 24 jam, sel monosit akan bermigrasi dan pembuluh darah ke tempat tujuan di berbagai jaringan dan disana berdiferensiasi sebagai makrofag. Menurut fungsinya makrofag dibagi dua golongan



pertama sebagai fagosit profesional dan kedua sebagai *antigen presenting cell* (APC). Makrofag mempunyai peranan penting dalam respons imun dimana bertindak sebagai APC, yang berfungsi untuk memproses imunogen sebelum dipresentasikan kepada sel limfosit. Keadaan tersebut harus dicapai karena sel T sebagai pengatur penting respons imun memerlukan pengenalan terhadap imunogen dalam bentuk kompleks antigen MHC, seperti tampak pada gambar 2.4.



Gambar. 2. 4 : Makrofag sebagai APC (Stites, 1997)

Makrofag berfungsi untuk menghancurkan partikel yang berukuran kecil dengan cara pinositosis, sedangkan untuk partikel yang lebih besar, dihancurkan dengan cara fagositosis (Subowo, 1993; Roitt, 1996).

Aktivasi makrofag menghasilkan bahan yang berperan pada radang kronik, beberapa jenis tersebut toksik terhadap sel atau matriks ekstraseluler (misalnya protease). Beberapa bahan lain menyebabkan influks sel (sitokin dan khemotaktik), proliferasi fibroblas dan pembentukan kolagen serta angiogenesis. Selain untuk mekanisme pertahanan makrofag dapat pula menyebabkan kerusakan jaringan apabila aktivasinya tidak tepat. Jadi kerusakan jaringan merupakan salah satu tanda radang kronik, selain itu

jaringan nekrotik itu sendiri dapat mengekalkan peradangan termasuk bahan yang dikeluarkan oleh sel yang mati (Cotran, 1999).

### 2.15.3 Limfosit T

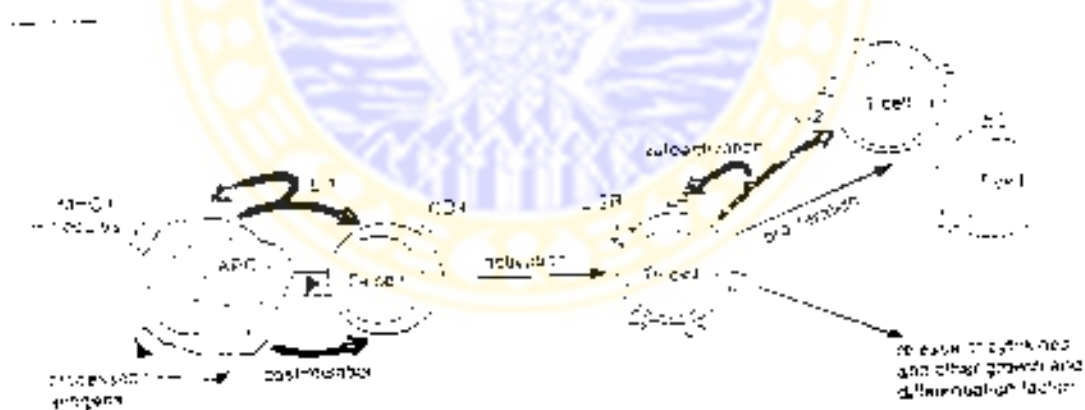
Dalam sirkulasi, 65-80 % dari limfosit terdiri dari limfosit T. Di bawah mikroskop biasa limfosit T tidak dapat dibedakan dengan limfosit B, kecuali diidentifikasi dengan cara antibodi monoklonal yang spesifik terhadap masing-masing sel tersebut. Limfosit T dibentuk di dalam sumsum tulang dan mengalami proses maturasi di timus, dan pada permukaan limfosit T terdapat molekul yang dapat mengikat eritrosit domba membentuk roset sedangkan limfosit B tidak dapat.

Molekul tersebut terdiri dari glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptor limfosit T (TcR). TcR inilah yang akan mengenal peptida asing yang ditampilkan bersama MHC. Dalam perkembangan di dalam timus limfosit T akan mengekspresikan bermacam antigen permukaan diantaranya CD4, CD5 dan CD8, namun dalam proses maturasi selanjutnya sebagian antigen ini menghilang, sebagian menetap yang menandai subset limfosit T. Sel yang kehilangan antigen CD4 tetapi tetap menunjukkan antigen CD8 menjadi limfosit T penekan atau supresor (Ts) sedangkan limfosit T yang kehilangan CD8 tetapi tetap mempertahankan molekul CD4 menjadi limfosit T penolong atau *T helper* (Kresno, 1996; Baratawijaya, 1996).

Limfosit T *helper* (Th) terdiri dari limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2. Sitokin yang dihasilkan oleh limfosit subset Th1 adalah IL-2, IFN  $\gamma$  dan TNF, sedangkan yang dihasilkan oleh limfosit subset Th2 adalah IL-3,

IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, dan IL-13 (Sigal, 1994). Limfosit Th memegang peranan pada respons imun karena mengaktifkan set efektor, yaitu limfosit T *cytotoxic* (Tc), limfosit B yang akan menghasilkan antibodi, monosit, makrofag dan sel imunokompeten lainnya. Limfosit T membantu diferensiasi limfosit B melalui kontak langsung. Aktivasi limfosit Th dimulai sejak awal proses respons imun dan memerlukan minimal dua faktor, pertama TCR (reseptor limfosit T) untuk antigen MHC kelas II pada APC. Kedua adanya interleukin-1 (IL-1), protein yang dihasilkan oleh APC.

Pada saat yang bersamaan pula IL-1 tersebut juga merangsang limfosit *T helper* untuk menghasilkan IL-2, sehingga berpotensi untuk merangsang terjadinya proliferasi limfosit Th, dan juga merangsang faktor pertumbuhan serta faktor diferensiasi (gambar 2.5). Selain itu dapat merangsang limfosit B dan mengaktifkan makrofag.



Gambar 2.5 : Aktivasi limfosit Th (Stites, 1997)

Limfosit Th1 akan terbentuk bila limfosit Th yang belum teraktivasi mengenali dan kemudian mengikat pada antigen MHC II yang terpapar makrofag atau APC lain. Pengikatan tersebut merangsang sekresi IL-12 oleh makrofag sehingga terbentuk fenotip Th1. Limfosit subset Th1 menghasilkan

IL-2, interferon  $\gamma$ , TNF  $\beta$  yang dapat meningkatkan reaksi pertahanan yang diperantarai oleh makrofag dan sel lainnya, dan pemusnahan patogen tersebut secara intra seluler.

Pada saat yang bersamaan IFN $\gamma$  mengaktifkan limfosit B untuk merangsang IgG berubah ke IgG subklas 1. Selain itu limfosit Th1 berperan dalam reaksi imun yang disebut reaksi DTH (*delayed type hypersensitivity*).

Terbentuknya fenotip Th2 dimulai dengan pengikatan TCR limfosit Th pada gabungan antigen MHC II yang dipaparkan oleh limfosit B. Pengikatan ini merangsang sekresi IL-4 oleh limfosit dan mendorong perkembangan limfosit Th ke arah fenotip Th2. Limfosit subset Th2 mensekresi IL-4, IL-5, IL6, IL-10, IL13, dan sitokin tersebut bersama-sama menarik limfosit B, sel mast, basofil, dan eosinofil untuk meningkatkan pertumbuhan dan diferensiasi sel. Limfosit subset Th2 dapat menyebabkan *influx* sel mast, eosinofil dan membantu menyerang antigen. Cara reaksi pertahanan tersebut efektif terhadap antigen berukuran besar, dan parasit multi seluler.

Makrofag kurang berperan pada reaksi imun limfosit subset Th2, karena IL-10 menghambat produksi IFN $\gamma$ , dan sitokin yang dihasilkan oleh makrofag dihambat oleh IL-4. Aktivasi makrofag akan menghasilkan IL-12 yang dapat meningkatkan perkembangan dan respon limfosit subset Th1. Regulasi dan perkembangan subset Th1 yang dipicu oleh IFN $\gamma$  dan IL-12 sangat dominan, dan ke dua sitokin tersebut sangat potensi terhadap perkembangan subset Th1 yang menghasilkan IFN $\gamma$  yang tinggi dan IL-2 yang rendah. Hal ini disebabkan IL-12 dapat merangsang limfosit T menghasilkan IFN $\gamma$ , dan IFN $\gamma$  dapat merangsang makrofag menghasilkan



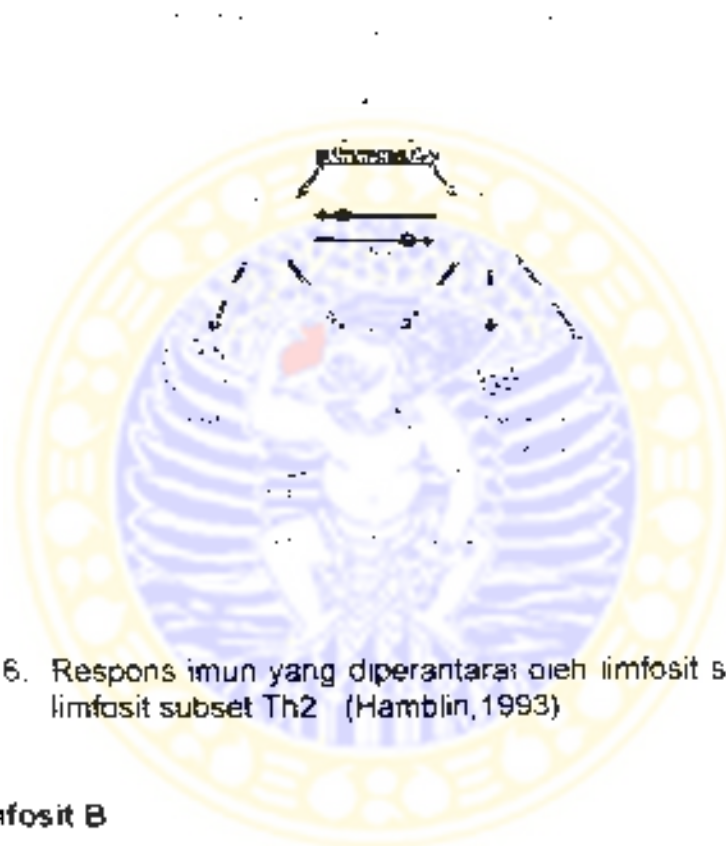
IL-12 (Bradley, 1996) . IL-4 yang dihasilkan oleh aktivasi sel mast akan meningkatkan diferensiasi limfosit subset Th2, dan meningkatkan reaksi sel mast. Satu fungsi yang penting dari limfosit subset Th2 adalah dapat menekan produksi limfosit subset Th1, jadi akan mengurangi kerusakan jaringan yang menyertai respon limfosit subset Th1.

Menurut Hamblin (1993), respons imun diperantarai oleh limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2, dan stabilitasnya ditentukan oleh keseimbangan diantara keduanya melalui produksi sitokin terutama interferon  $\gamma$  (Th1) dan IL-10 (Th2). Limfosit subset Th2 adalah limfosit Th yang memacu imunitas humoral (imunitas yang diperantarai oleh imunoglobulin)

Definisi limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2 adalah bentuk polarisasi dari respons imun spesifik yang terjadi akibat kombinasi aksi antara faktor genetik dan lingkungan, dan menghasilkan produksi sitokin yang selektif (Hamblin, 1993; Romagnani, 1997). Secara fungsional polarisasi respons limfosit *T helper* manusia yang terdiri atas limfosit subset Th1 dan Th2 didasarkan pada dasar profil sitokin yang dihasilkan. Limfosit subset Th1 menghasilkan sitokin antara lain IFN gama, IL-2 dan TNF, sedangkan limfosit subset Th2 menghasilkan antara lain sitokin IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan sebagainya, sehingga menyebabkan perbedaan peran dalam hal proteksi, dan respon terhadap reaksi imunopatologi. Limfosit subset Th1 berperan terhadap mikroorganisme intraseluler sedangkan limfosit subset Th2 berperan terhadap mikroorganisme ekstraseluler



Pengaturan respons imun diperantarai oleh limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2, dan stabilitasnya ditentukan oleh keseimbangan diantara kedua subset tersebut melalui sitokin yang dihasilkan, terutama IFN $\gamma$  oleh limfosit subset Th1 dan IL-10 oleh limfosit subset Th2 (Hamblin, 1993; Indrayana, 1997), seperti pada gambar 2.6.



Gambar 2.6. Respons imun yang diperantarai oleh limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2 (Hamblin, 1993)

#### 2.15.4 Limfosit B

Awal perkembangan Limfosit B pada manusia dimulai dari hati kemudian ke sum-sum tulang pada usia 12 sampai 16 minggu masa janin. Limfosit B setelah berdiferensiasi menjadi sel plasma dapat menghasilkan imunoglobulin.

Tingkat pematangan limfosit B dapat diketahui dengan menentukan ciri-ciri limfosit B sesuai stadium pematangannya, yaitu ada tidaknya imunoglobulin permukaan (slg) dan antigen permukaan lainnya. Setelah

rangsangan antigen, limfosit B akan mengalami proses perkembangan melalui dua jalur yaitu: berdiferensiasi menjadi sel plasma yang membentuk imunoglobulin, dan membelah lalu kembali dalam keadaan istirahat sebagai limfosit B memori.

Limfosit B dapat mengenal antigen dan berinteraksi dengan afinitas tinggi oleh karena adanya *sig* yang berfungsi sebagai reseptor untuk antigen. Selain itu limfosit B dapat pula berfungsi sebagai *antigen presenting cell* (APC). Limfosit B sukar dibedakan dengan limfosit T dengan mikroskop cahaya atau mikroskop elektron kecuali mengidentifikasi protein pada permukaan sel, yaitu imunoglobulin permukaan (Peakman, 1997; Stites, 1997).

#### 2.15.5 Sel plasma

Secara morfologis sel plasma dikenal melalui inti selnya yang berbentuk radier, yang letaknya ke tepi sehingga sitoplasmanya terlihat agak luas. Sel plasma merupakan diferensiasi limfosit B yang dipicu oleh subset limfosit T *helper*. setelah mengenali epitop imunogen yang ditampilkan pada permukaan APC bersama MHC II yang kemudian menghasilkan imunoglobulin

Ada beberapa macam imunoglobulin yang dapat dihasilkan oleh sel plasma yaitu: imunoglobulin M, imunoglobulin G, imunoglobulin A, imunoglobulin E, imunoglobulin D. Imunoglobulin merupakan molekul glikoprotein yang terdiri dari polipeptida dan karbohidrat. Fungsi utamanya dalam respons imun adalah mengikat dan menghancurkan antigen atau sejumlah

mikroorganisme penyebab infeksi. Immunoglobulin mempunyai dua fragmen yaitu Fab (*fragmen antigen binding*) yang dapat mengikat antigen secara spesifik dan fragmen Fc (*fragmen crystalizable*) yang tidak mempunyai kemampuan mengikat antigen tetapi dapat berfungsi sebagai antigen determinan, dan menentukan sifat biologik immunoglobulin (Cotran, 1999; Goldsby, 2000)

Berikut akan dibahas IgG yang terkait erat dengan mekanisme respons imun jaringan pulpa.

### 1. Immunoglobulin G

Adalah suatu immunoglobulin utama yang dihasilkan oleh sel plasma yang terdiri dari sebagian besar komponen polipeptida dan selebihnya karbohidrat. Fungsi utama dalam respons imun dari immunoglobulin ini yaitu untuk menghancurkan antigen, dengan cara terlebih dahulu melapisi mikroorganisme tersebut. Konsentrasi immunoglobulin G (IgG) dalam serum orang dewasa normal adalah 75% dan jumlah immunoglobulin total, dan merupakan immunoglobulin utama yang dibentuk atas rangsangan antigen. Diantara semua kelas immunoglobulin, IgG paling mudah berdifusi ke dalam jaringan ekstravaskular dan melakukan aktivitas antibodi di jaringan, serta mempunyai sifat opsonin terhadap mikroorganisme sehingga memudahkan fagositosis. Hal ini karena sel imunokompeten mempunyai reseptor permukaan yang dapat mengikat Fc dari IgG

IgG terdiri dari empat subklas yaitu subklas IgG1, IgG2, IgG3 dan IgG4, dari keempat subklas tersebut IgG1 dan IgG3 yang mudah mengikat komplemen dan monosit dibanding subklas IgG4

#### 2.15.6 Sitokin

Sitokin adalah protein yang biasanya berupa glikoprotein yang dilepaskan oleh limfosit T, limfosit B dan sel lain yang berfungsi sebagai sinyal interseluler yang mengatur aktivitas respons imun, inflamasi lokal maupun sistemik terhadap rangsangan dari luar serta proses kesembuhan. Sitokin merupakan mediator respons imun yang sangat poten dan mampu berinteraksi dengan reseptor pada permukaan sel dengan afinitas tinggi. Selain itu sitokin tersebut memegang peran penting pada respons imun baik seluler maupun humoral. Mediator ini juga disepakati dengan nama interleukin (IL) (Kresno, 1996, Peakman, 1997).

Beberapa sitokin yang diantaranya merupakan mediator utama dalam meningkatkan reaksi imunologik yang melibatkan makrofag, limfosit dan sel lain. Fungsi sitokin tersebut sebagai imunoregulator spesifik maupun nonspesifik. Sitokin mengatur semua proses biologik sel yang penting yaitu pertumbuhan, aktivasi, inflamasi, imunitas, perbaikan jaringan, fibrosis dan morfogenesis. Beberapa sitokin juga bersifat kemotaktik terhadap sel spesifik dan disebut *chemokines*.

Untuk dapat menimbulkan efek biologis, sitokin harus berikatan dengan reseptor spesifik yang ada pada permukaan, sehingga dapat berpengaruh terhadap perilaku sel target. Selanjutnya sinyal tersebut

diteruskan ke inti sel melalui plasma membran dan menimbulkan efek biologis pada sel target. Awalnya substansi yang dihasilkan oleh limfosit disebut limfokin. sedang yang dikeluarkan oleh monosit disebut monokin. namun sel lainnya juga menghasilkan substansi tersebut sehingga lebih tepat istilah yang digunakan adalah sitokin. (Clemens,1991; Roitt,1996)

Macam sitokin yang dihasilkan oleh limfosit subset Th1 adalah IL-2, IFN  $\gamma$  dan TNF, sedangkan yang dihasilkan oleh limfosit subset Th2 adalah IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13. kemudian IL-15, IL-16, IL-17 dihasilkan oleh limfosit T dan IL-16 dihasilkan oleh makrofag yang aktif. Dengan mendeteksi macam sitokin tersebut, maka dapat membedakan macam limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2 (Clemens, 1991. Constantinides, 1994; Kresno,1996; Peakman, 1997, Romagnani, 1996; Romagnani 1997; Stites,1997; Goldsby, 2000).

Beberapa sitokin yang digunakan dalam penelitian tersebut antara lain

#### a. Interferon gama

IFN  $\gamma$  adalah protein yang dihasilkan oleh hampir semua sel yang merupakan respons terhadap rangsangan spesifik. dan termasuk interferon tipe II dari Interferon gama. Mediator tersebut dihasilkan oleh limfosit subset Th1 yang dapat meningkatkan ekspresi MHC I (Cho, 1999) dan MHC II, mengaktifkan limfosit T, limfosit B dan sel NK, makrofag. meningkatkan ekspresi reseptor IL-2 pada permukaan sel serta mengnambat aktifitas limfosit



subset Th2 (Romagnani,1997). Selain itu IFN  $\gamma$  merangsang proliferasi limfosit B dan *switching* ke IgG1.

#### b. Interleukin 2

Semula interleukin 2 (IL-2) dikenal dengan nama *T cell growth factor* karena dapat berperan sebagai faktor pertumbuhan, selain itu dapat pula menginduksi proliferasi limfosit T dengan cara autokrin dan merupakan faktor diferensiasi bagi limfosit B dan sel NK serta dapat mengaktivasi makrofag. IL-2 terutama diproduksi oleh sel *T helper* atas rangsangan IL-1 yang dilepaskan oleh makrofag.

Fungsi IL-2 dalam imunoregulasi adalah memacu proliferasi dan diferensiasi limfosit T khususnya limfosit *T helper*, selain itu dapat merangsang produksi beberapa sitokin antara lain IFN  $\gamma$ . IL-2 ternyata mampu meningkatkan proliferasi limfosit B dan produksi antibodi serta meningkatkan aktivitas sel NK.

#### c. Interleukin 4

Dahulu interleukin 4 (IL-4) disebut *B cell stimulating factor*, yang diproduksi oleh limfosit T, mastosit dan limfosit B. IL-4 memegang peran penting pada proses *class switching* imunoglobulin, memudahkan *class switch* menjadi IgG-1 dan IgE. IL-4 juga meningkatkan ekspresi MHC kelas II dan reseptor IgE afinitas rendah pada limfosit B yang tidak teraktivasi, serta dapat

berfungsi sebagai faktor pertumbuhan limfosit T dan menginduksi limfosit T untuk mengekspresikan reseptor IL-2 dan memproduksi IL-2. Selain itu juga dapat merupakan antagonis bagi IL-2 pada beberapa jenis sel lain. IL-1 diketahui merangsang sekresi IL-4. Reseptor IL-4 dapat dideteksi pada permukaan sel hemopoetik, fibroblas, sel epitel, sel otot dan neuroblas (Kresno, 1996, Stites, 1997).

#### d. Interleukin 10

Interleukin 10 (IL-10) merupakan protein yang dihasilkan oleh aktivasi limfosit subset Th2, limfosit Ts, monosit, keratinosit dan aktivasi limfosit B, yang disebut sebagai *cytokine synthesis inhibitory factor* karena dapat menghambat sitokin yang dihasilkan oleh limfosit subset Th1 seperti IL-2 dan IFN  $\gamma$  dan dapat mengatur keseimbangan respons limfosit subset Th2 (Pretofani, 1997). IL-10 juga menghambat produksi sitokin yang dihasilkan oleh sel NK dan makrofag, menghambat diferensiasi limfosit subset Th1, menghambat MHC kelas II, meningkatkan perkembangan limfosit B yaitu proliferasi dan diferensiasi limfosit B dan produksi imunoglobulin. Selain itu IL-10 merupakan sitokin penting untuk mengatur limfosit subset Th. Beberapa sitokin yang dihasilkan oleh limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2 beserta efek imunologik dapat dilihat pada tabel 2.1

**Tabel 2.1 Sitokin yang dihasilkan oleh limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2.**

Subtipe sel Th	Sitokin yang dihasilkan	Efek imunologik
Th1	IFN $\gamma$	Meningkatkan ekspresi kelas II HLA-DR pada berbagai sel. Aktivasi makrofag dan endotel. Meningkatkan aktivitas sel NK anti virus. Meningkatkan ekspresi reseptor IL-2 Merangsang proliferasi limfosit B dan switching ke IgG1
	IL-2	Meningkatkan aktivitas antigen Th dan Tc. Growth factor limfosit T yang diaktifkan. Merangsang sintesis limfokin lain.
	TNF $\beta$	Aktivasi makrofag dan neutrofil Meningkatkan pertumbuhan limfosit B dan produksi imunoglobulin.
Th2	IL-4	Menarik limfosit, sel mast, dan basofil. Meningkatkan pertumbuhan sel mast dan eosinofil. Meningkatkan proliferasi limfosit B, dan switching ke IgE dan IgG4 Menghambat diferensiasi sel Th1. Menghambat makrofag menghasilkan sitokin Growth factor limfosit B, limfosit T dan sel mast Meningkatkan aktivitas sitolitik dan limfosit T. Meningkatkan ekspresi HLA-DR limfosit B. Meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan eosinofil.
	IL-5	Meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan eosinofil.
	IL-6	Meningkatkan pertumbuhan limfosit B, dan produksi imunoglobulin oleh limfosit B
	IL-10	Menghambat produksi sitokin (termasuk IFN $\gamma$ ) oleh sel Th1, makrofag dan APC lain. Menghambat diferensiasi sel Th1. Meningkatkan perkembangan limfosit B dan produksi imunoglobulin Menghambat pertumbuhan sel mast
	IL-13	Sama dengan IL-4

(Clemens, 1991; Peakman, 1997; Stites, 1997)

### 2.15.7 Komplemen

Komplemen merupakan mediator terpenting dalam reaksi antigen-antibodi, dan terdiri lebih dari 40 jenis protein yang berbeda baik dalam sifat kimia maupun dalam fungsi imunologik. Protein ini dibentuk dalam sel hati dan sel sistem retikuloendotel misalnya limfosit dan monosit. Komponen

komplemen dapat berintegrasi satu dengan yang lain, bereaksi dengan antibodi maupun dengan membran sel, yang mengakibatkan serangkaian aktivitas biologik yang berakhir dengan lisis sel atau timbulnya reaksi inflamasi. Selain itu komplemen mampu memacu reaksi imunologik lain yang melibatkan aktivitas sel efektor dengan cara berikatan dengan reseptor komplemen yang terdapat pada permukaan sel bersangkutan atau memacu respons imun humoral yang lain.

Dalam keadaan normal komponen komplemen terdapat dalam serum dalam keadaan inaktif, dan dinyatakan dalam huruf C (*complement*). Aktivasi komponen komplemen dapat dirangsang oleh berbagai faktor misalnya oleh enzim, dan aktivasi komplemen tersebut dapat melalui dua jalur yaitu jalur klasik dan jalur alternatif. Aktivasi melalui jalur klasik umumnya terjadi oleh kompleks antigen antibodi atau agregat imunoglobulin baik yang larut atau yang melekat pada permukaan sel. Aktivasi jalur alternatif dapat berlangsung tanpa diawali oleh terbentuknya kompleks antigen antibodi. Reaksi dapat terjadi bila ada C3b yang melekat pada permukaan sel. Reaksi komplemen yang berlebihan dapat dicegah atau dihambat oleh protein dalam serum (*inhibitor*) yaitu C1 esterase inhibitor atau enzim inaktivator anafilatoksin (Kresno, 1996, Peakman, 1997).

## **2.16 Mekanisme Perubahan Immunopatologik pada Jaringan Radang**

Reaksi imunologik baik humoral maupun seluler terhadap imunogen (endogen dan eksogen) dapat menyebabkan beberapa reaksi perusakan jaringan yang istilah klasiknya disebut reaksi hipersensivitas. Reaksi im



sebaiknya diklasifikasikan berdasarkan mekanisme imunologis yang mendasari penyakit tersebut. Pendekatan ini sangat baik karena menjelaskan cara reaksi imun manakah yang akhirnya dapat menyebabkan kerusakan jaringan.

Ada 5 macam reaksi hipersensivitas yaitu hipersensivitas tipe I, tipe II, tipe III, tipe IV dan tipe V (*stimulatory hypersensitivity*). Reaksi tipe I, II, III dan V termasuk reaksi humoral, karena terjadinya berdasarkan interaksi antara antigen dan antibodi sedangkan tipe IV adalah reaksi seluler, karena terjadi berdasarkan interaksi antigen dengan reseptor yang terletak pada permukaan limfosit T.

Pada tipe I reaksi imun melepaskan amin vasoaktif dan mediator lipid yang menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, vasodilatasi, dan kontraksi otot polos dalam berbagai organ. Pada tipe II antibodi humoral ikut serta secara langsung merusak sel, dan pada tipe III antibodi humoral mengikat antigen dan mengaktifkan komplemen. Fraksi komplemen kemudian menank neutrofil, dan akhirnya diaktifkan. Aktifasi komplemen akan melepaskan anafilatoksin (C3a dan C5a), serta pelepasan enzim neutrofit (lisosomal) seperti protease, serta metabolik oksigen yang menyebabkan kerusakan jaringan. Kelainan tipe IV merupakan contoh kerusakan jaringan dengan reaksi imun yang diperantarai sel dan limfosit yang dibuat peka, dan merupakan penyebab utama terjadinya jejas sel dan jaringan. Pada tipe V, instruksi yang diterima melalui reseptor yang terdapat pada permukaan sel, kemudian ikatan tersebut merupakan sinyal yang



diteruskan ke dalam sel sebagai instruksi untuk melakukan aktifitasnya (Robbins, 1995; Kresno, 1996; Weine, 1965).

Reaksi imunologik yang berlangsung berlebihan atau tidak wajar yang menyebabkan kerusakan jaringan disebut reaksi hipersensivitas. Reaksi ini dapat terjadi bila antigen yang masuk relatif banyak atau bila status imunologik seseorang meningkat. Kelainan ini disebut reaksi hipersensivitas tipe IV atau reaksi tipe lambat karena proses berlangsung lebih lambat dibandingkan dengan tipe lain yaitu umumnya lebih dari 12 jam. Walaupun demikian mekanisme reaksi tersebut tidak selalu berdiri sendirian atau terpisah tetapi sering melibatkan lebih dari satu mekanisme reaksi imunologik. Reaksi tipe IV tidak melibatkan antibodi tetapi melibatkan limfosit T. Reaksi hipersensivitas tipe lambat juga disebut sebagai reaksi *cell mediated immunity* (CMI), yaitu suatu istilah yang digunakan untuk reaksi pertahanan yang terutama diperankan oleh limfosit T dan makrofag.

Urutan kejadian dalam hipersensivitas tipe lambat tersebut dimulai dengan kontak antigen yang dikenal oleh *T helper* melalui ekspresi MHC II pada permukaan makrofag. Proses sensitisasi ini akan menyebabkan pembentukan sel T memori yang akan tetap lama berada dalam sirkulasi. Pada kontak berikutnya sel memori spesifik akan berinteraksi dengan imunogen tersebut dan diaktifkan. Perubahan ini disertai dengan keluarnya faktor biologik yang aktif yang disebut limfokin, dengan aktivitasnya berupa imunoregulator dan proinflamatori serta beberapa bahan di sekitar jaringan

Beberapa limfokin penting yang berperan pada reaksi tersebut yaitu : interferon gama yang dapat mengaktifasi makrofag dan meningkatkan

ekspresi antigen MHC II. Selain itu juga tampak peran IL-2 yang sebelumnya dikenal dapat merangsang pertumbuhan limfosit T, dan sekarang diketahui merangsang limfosit B dan sel NK (Robbins, 1995; Kresno, 1996; Peakman, 1997).

Adapun syarat terjadinya reaksi DTH yaitu : protein sebagai antigen yang dapat larut, bersifat sebagai hapten, bakteri intraseluler. Pada pengamatan dengan mikroskop sinar, pada reaksi DTH tampak infiltrat pada jaringan yang umumnya terdiri dari limfosit, makrofag serta beberapa sel plasma dan sel inflamasi lainnya. Pada tipe reaksi tersebut khususnya pada reaksi makrofag yang tinggi menunjukkan formasi granulasi. Contoh klasik reaksi ini adalah reaksi *M.tuberculosis* atau *M.typhi* yang dimulai dengan kontak pertama individu dengan basil tuberkulosis, kemudian reaksi selanjutnya akan diperankan oleh makrofag sebagai APC seperti penjelasan diatas. Hal ini yang diperkirakan analog dengan respons imun pada jaringan pulpa. Pada pulpitis ireversibel kemungkinan terjadi reaksi hipersensivitas. tetapi respons imun tipe mana yang terjadi belum diketahui dan perlu pembuktian.

### **2.17 Respons Immunopatobiologik pada pulpitis**

Seperti pada jaringan tubuh lainnya, jaringan pulpa juga mempunyai sistem pertahanan, yang diperankan oleh sel imunokompeten. Pada jaringan pulpa yang normal tampak respons imun yang berfungsi sebagai pertahanan jaringan pulpa terhadap rangsang dari luar. Hal ini tampak dengan adanya limfosit B, limfosit T, sel plasma, serta antibodi (Hahn, 1989).

Pada umumnya dalam jaringan pulpa yang beradang ditemukan tiga macam imunoglobulin yaitu IgM, IgG, dan IgA baik pada jaringan maupun pada pembuluh darah pulpa (Nakanishi, 1995; Nakane, 1996).

Mikroorganisme adalah penyebab utama yang banyak didapatkan pada jaringan gigi karies. merupakan imunogen yang potensial untuk merangsang respons imun pada jaringan pulpa (Nakane, 1995). Pada penelitian yang telah dilakukan Hahn (1989) dengan teknik imunoperoxidase secara tak langsung ditemukan limfosit T dan limfosit B dalam jaringan pulpa normal maupun beradang (pulpitis), baik reversibel maupun ireversibel. Pada jaringan pulpa normal rasio limfosit *T cytotoxic* lebih besar daripada *T helper*. Pada pola imunopatologik pulpitis reversibel tampak makrofag aktif tetapi subset *Th* dan *Tc* menurun, dikatakan imunopatogenesis pulpitis reversibel menunjukkan reaksi protektif (Widodo, 1997)

Reaksi awal pada radang pulpa berupa respons imun seluler, sedangkan tahap selanjutnya adalah respons imun humoral dengan kerusakan jaringan pulpa oleh enzim proteolitik yang dihasilkan oleh neutrofil dan makrofag (Izumi, 1995). Analisis tentang imunoglobulin dan faktor inflamasi yang ditemukan pada jaringan pulpa dengan teknik ELISA adalah: IgG, IgA, IgM, elastase dan prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ). Ini dapat dipakai sebagai indikator radang pada pulpitis, sedangkan  $PGE_2$  sering digunakan sebagai *marker* diagnostik pulpitis ireversibel (Nakanishi, 1995). Penelitian terakhir mengemukakan bahwa Thrombin dan prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ) terutama interaksi keduanya berperan terhadap penyembuhan dan proses radang jaringan pulpa. Dikatakan bahwa thrombin dapat merangsang

proliferasi sel jaringan pulpa serta merangsang produksi  $PGE_2$ . Selain itu pula  $PGE_2$  dapat menyebabkan sintesa DNA sel jaringan pulpa (Chang, 1998. Chang, 1999).

Pulpitis ireversibel dikaitkan dengan peningkatan jumlah limfosit T (khususnya *T helper*), dimana produk IL-2 akan menstimulasi proliferasi limfosit T dan pelepasan mediator yang berhubungan dengan kerusakan jaringan. IL-2 dapat dijadikan *marker* dari aktivitas radang patologik pada pulpitis ireversibel (Rauchenberger, 1997). Pada keadaan patologik yang mengakibatkan kerusakan matriks ekstraseluler melalui sistem plasmin proteolitik, dan IL-6 dapat meningkatkan aktivitas plasminogen aktivator pada sel pulpa (Hosoya, 1998). Selain itu IL-1 ( $\alpha$  dan  $\beta$ ) memegang peranan penting pada inflamasi jaringan pulpa, juga adanya enzim dan mediator kimia ikut berperan (Kuo, 1998; Tamura, 1998).

Pola imunopatologik pulpitis ireversibel pada jaringan pulpa terlihat aktivitas makrofag meningkat. Subset  $T_h$  meningkat, yang diimbangi oleh meningkatnya IgG dan IgM. Tampak respons imun pada pulpitis ireversibel tinggi namun Ig A rendah, menunjukkan bahwa respons imun mukosal pada pulpitis ireversibel tidak berperan (Widodo, 1997). Meningkatnya makrofag, IgG, dan Ig M merupakan ketahanan terhadap mikroorganisme, yang seharusnya diikuti dengan reaksi kesembuhan namun ketahanan jaringan pulpa sudah tidak mampu mengatasi proses radang dan tidak dapat sembuh kembali. Seringkali pada pulpitis ireversibel dengan cepat mengalami proses nekrotik. (Grossman, 1988; Ingle, 1994). Pada kerusakan sel yang diikuti oleh kematian sel akan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi



nonspesifik. Selain reaksi inflamasi nonspesifik, respons imunologik spesifik juga akan mengawali dan akan memperberat penyakit pulpa.

Limfosit *T helper* terdiri dari limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2. Bila limfosit *T helper* meningkat dan limfosit subset Th1 lebih tinggi maka pulpitis ireversibel dapat sembuh, namun bila limfosit subset Th2 lebih tinggi maka pulpitis ireversibel tidak dapat sembuh kembali. Oleh karena itu lebih kuat dugaan bahwa komposisi limfosit subset Th2 lebih tinggi sehingga lebih mudah untuk terjadi *delayed type hypersensitivity*. Penemuan ini masih perlu pembuktian untuk menentukan jumlah limfosit subset Th1 dan limfosit subset Th2 berdasarkan ekspresi sitokin (Widodo, 1997). Peningkatan ini tidak selalu bersifat protektif mungkin penyebabnya adalah nonspesifik.

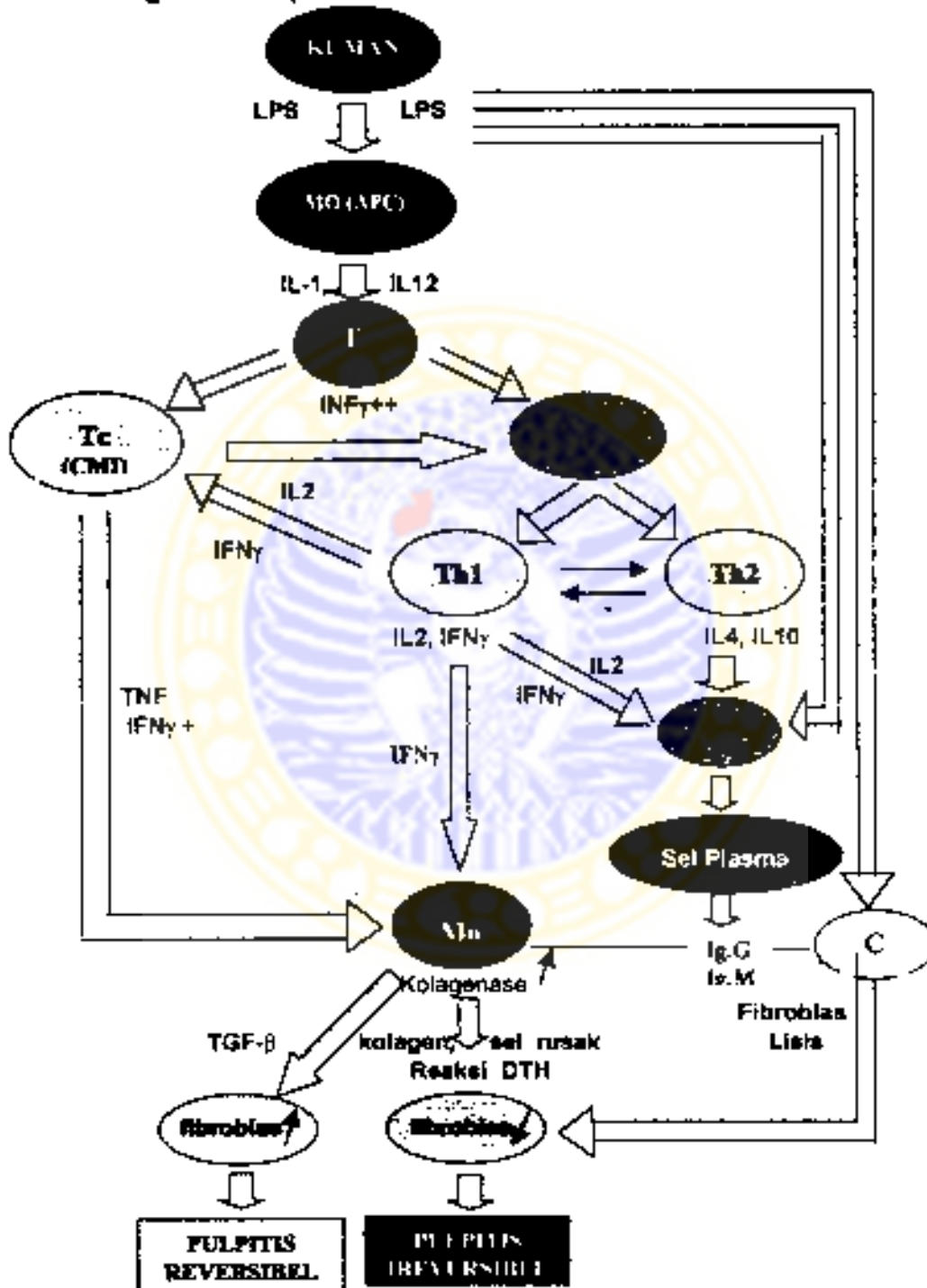
Penelitian terakhir yang telah dilakukan oleh Rakich, M (1999) tentang pengaruh dan *dentin bonding* terhadap sekresi mediator inflamasi yang dihasilkan makrofag, menghasilkan bahwa dentin bonding yang digunakan untuk tumpatan merangsang sekresi IL-1 $\beta$  dan TNF $\alpha$  oleh makrofag



**BAB 3**

**KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN dan HIPOTESIS PENELITIAN**

**3.1 Kerangka Konseptual Penelitian**



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

dapat menurunkan dan meningkatkan sintesis dan sekresi enzim proteolitik oleh makrofag misalnya elastase dan kolagenase.

Peningkatan sekresi enzim ini meningkatkan kemampuan makrofag untuk memproses dan menghancurkan imunogen, dan dapat menyebabkan kerusakan sel dan jaringan (sabut kolagen, elastin) sampai terjadi nekrotik pada reaksi *delayed tipe hypersensitivity*. Dikatakan IFN  $\gamma$  merupakan MAF (*macrophage activating factor*) yang memegang peran penting pada reaksi DTH.

IFN  $\gamma$  dan IL-2 dapat pula memicu aktivasi limfosit B untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan IgG dan IgM yang dapat berikatan dengan reseptor komplemen. Di samping itu komplemen dapat memicu reaksi imunologik yang melibatkan sel efektor dengan cara berikatan dengan reseptor komplemen yang terdapat pada permukaan sel bersangkutan, dan memacu respons imun humoral yang lain. Selain itu IL-2 dan IFN  $\gamma$  merangsang aktivasi limfosit Tc (*T cytotoxic*). IFN $\gamma$  yang dihasilkan oleh Tc akan merangsang *T helper* untuk berdiferensiasi menjadi limfosit subset Th1.

Sebagian imunogen dapat langsung memicu limfosit B untuk memproduksi imunoglobulin (IgM, IgG) yang dapat berinteraksi pula dengan komplemen dan dapat menyebabkan lisis dari fibroblas serta jaringan. Rangkaian mekanisme ini yang menyebabkan jaringan pulpa menjadi rusak pada reaksi DTH, dan disebut sebagai pulpitis ireversibel, yang bersifat nonprotektif

IL-4 dan IL-10 yang dihasilkan oleh limfosit subset Th2 merupakan sitokin supresor terhadap aktivitas limfosit subset Th1 yang memproduksi sitokin IFN $\gamma$ , dan menghambat aktivitas makrofag (Constantinides, 1994; Romagnani, 1997). Selain itu ke dua sitokin tersebut akan memicu limfosit B untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan menghasilkan IgG dan IgM. Pada keadaan ini terbentuk jaringan nekrotik yang diperkirakan ada hubungan dengan reaksi DTH.

Imunogen yang ditampilkan bersama MHC I pada permukaan sel akan dikenal oleh Limfosit Tc, dan akan menghasilkan IFN  $\gamma$  dan TNF. Limfosit Tc merupakan CMI (*cellular mediated immunity*) yang dapat berperan pada DTH melalui sel *T helper* dan CTL (*cytotoxic T lymphocyte*). IFN $\gamma$  yang dilepas akan mengaktifkan makrofag untuk fagositosis (bersifat protektif), dan menghasilkan TGF- $\beta$  yang merangsang pembentukan fibroblas.

Dengan menggunakan pendekatan imunopatobiologik melalui pola Th1 dan Th2 diharapkan dapat mengungkap imunopatogenesis pulpitis secara rinci, khususnya mekanisme *delayed type hypersensitivity*.

### 3.3 Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan respons imun pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel berdasarkan pola limfosit subset Th1 dan Th2.

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian tersebut adalah penelitian observasional analitik jenis *comparative study* dengan menggunakan rancangan *cross sectional*. Hal ini oleh karena observasi atau pengumpulan data sekaligus pada suatu saat, artinya tiap subyek penelitian hanya diobservasi sekali saja dan pengukuran dilakukan terhadap status karakter atau variabel subyek pada saat pemeriksaan (Notoatmodjo, 1993; Pudjirahardjo, 1993). Subyek yang diobservasi adalah penderita dengan diagnosis pulpitis reversibel, ireversibel, dan pengamatan atas variabel secara morfologi (lokal) bukan menggunakan serum. Pembuktian imunopatogenesis pulpitis reversibel dan ireversibel berdasarkan paradigma imunopatobiologi dengan konsep Th1 dan Th2.

Sampel penelitian yang berdasarkan diagnosis klinik dan indikasi cabut dibagi dalam 3 kelompok, kelompok I yaitu pulpitis ireversibel, kelompok II pulpitis reversibel, sedangkan kelompok III yaitu kelompok kontrol (pulpa gigi sehat menggunakan gigi molar ke 3 miring).

#### 4.2 Populasi, Sampel Penelitian dan Unit Analisis

Populasi acuan adalah penderita laki-laki usia 18 sampai 40 tahun dengan diagnosis gigi pulpitis yang datang ke Pusat Pelayanan Kesehatan Pemerintah di wilayah Surabaya (Tambak Rejo dan Ketabang)

Sampel penelitian yaitu gigi dengan diagnosis pulpitis reversibel maupun ireversibel secara klinik diindikasikan untuk cabut, dan sebagai kontrol untuk gigi dengan jaringan pulpa sehat (Molar 3 rahang bawah yang miring). Unit analisis adalah jaringan pulpa segar yang telah diproses dalam bentuk preparat, dan pemotongan secara *frozen section*. Pengecatan secara imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal spesifik terhadap sel imunokompeten penghasil IFN $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-10, dan IgG, serta pengecatan H.E. untuk melihat sel makrofag, PMN, dan fibroblas.

#### 4.2.1 Teknik pengambilan sampel

Dari 5 wilayah di Surabaya diambil satu wilayah yaitu Surabaya Tengah, dan dari satu wilayah diambil 2 Puskesmas secara acak. Puskesmas tersebut pelayanannya dianggap homogen, yaitu Puskesmas Tambak Rejo dan Ketabang yang digunakan untuk tempat pengambilan sampel penelitian, yang memenuhi kriteria baik inklusi maupun eksklusi dari diagnosis klinik. Sampel yang terkumpul dari kedua Puskesmas tersebut kemudian diambil sejumlah sepuluh untuk setiap kelompok secara *convention sampling* (Glass, 1984), yaitu suatu sampling dari suatu populasi yang sudah ditentukan dahulu kriterianya.

##### 1. Kriteria inklusi

Gigi molar dengan diagnosis pulpitis pada penderita laki-laki usia 18 sampai 40 th, tidak menderita penyakit sistemik melalui pemeriksaan darah dan urine (lihat lampiran 1 dan 14). Sebagai



kontrol digunakan jaringan pulpa sehat gigi molar ke tiga. Gigi molar ke tiga tidak diindikasikan untuk perawatan endodontik karena letaknya yang sering miring dan terlalu posterior. Sehubungan dengan letaknya yang terlalu ke posterior sehingga menyulitkan untuk preparasi dari arah oklusal, karena kecilnya sudut membuka mulut.

**a) Kriteria untuk menentukan jaringan pulpa normal**

Tidak ada karies.

Tes dingin dengan etil klor positif dan tes vitalitas dengan *vitalitester* menunjukkan angka sama dengan gigi senama.

Pada pemeriksaan perkusi dan tekanan tidak nyeri.

Pada pemeriksaan foto sinar X tidak ada kelainan periodontal dan resorpsi tulang alveol.

**b) Kriteria untuk menentukan pulpitis reversibel**

Ada keluhan rasa nyeri bila kena rangsangan, dan tidak ada nyeri spontan.

Rasa nyeri tidak menjalar.

Karies gigi media atau profunda.

Tes dingin dengan etil klor memberikan reaksi positif.

Tes vitalitas menunjukkan satu angka diatas normal.

Tes perkusi dan tekanan tidak memberikan rasa nyeri.

**c) Kriteria untuk menentukan pulpitis ireversibel**

Rasa nyeri spontan

Rasa nyeri terus menerus dan timbul beberapa kali

Rasa nyeri terasa menjalar atau setempat

Karies media atau profunda dengan perforasi atau tanpa perforasi

Tes dingin dengan etil klor positif

Tes vitalitas menunjukkan satu angka diatas normal

Pemeriksaan perkusi dan tekanan nyeri atau tidak.

**2. Kriteria eksklusi**

Adanya kelainan sistemik penderita dari hasil laboratorum (darah dan urin). Adanya kelainan lokal, baik infeksi ataupun kebersihan mulut.

Dan foto rontgen, adanya resorpsi alveolar yang luas pada gigi tersebut.

**4.2.2 Besar Sampel**

Penentuan besar sampel disesuaikan dengan jenis penelitian, ciri populasi serta cara pengambilan sampel untuk uji hipotesis yang diajukan.

Rumus yang digunakan adalah sebagai berikut :

$$n = \frac{(Z_{1 - 1/2 \alpha} + Z_{1 - \beta}) \sigma}{d}^2$$

Keterangan :

$$\alpha = 0,05 \quad \text{-----} \rightarrow \quad Z_{1 - 1/2 \alpha} = 1,96$$

$$\beta = 0,10 \quad \text{-----} \rightarrow \quad Z_{1 - \beta} = 1,65$$

$\sigma$  = standard deviasi : (harga max - harga min.) : 4 = 8,98

d = penyimpangan yang dapat ditoleransi

n = 10 untuk setiap kelompok,

( Rosner, 1986: Daniel, 1987)

Jumlah n = 10 didapat dari data hasil penelitian Rauchenberger (1997) terhadap kadar IL-2 pada pulpitis ireversibel dengan menggunakan rumus di atas.

Sebagai unit analisis pada penelitian ini adalah jaringan pulpa yang beradang dari gigi molar rahang bawah dan jaringan pulpa yang tidak beradang dari gigi molar 3 tanpa karies. yang telah dipotong setebal 4 - 6  $\mu$  dan diletakkan pada obyek gelas dalam bentuk preparat

### 4.3 Variabel Penelitian

Vanabel bebas : Limfosit subset Th1 dan Th2.

Parameter yang diperiksa : Sel limfosit penghasil IL2, IFN $\gamma$ , IL4, IL-10, sel plasma penghasil IgG sel PMN, serta makrofag

Variabel tergantung : pulpitis ireversibel dan reversibel

Parameter yang diperiksa : fibroblas

Vanabel kendali : Umur penderita, jenis kelamin, kelainan lokal dan Sistemik

## **4.4 Batasan Operasional Penelitian**

### **4.4.1 Pulpitis ireversibel**

Pulpitis ireversibel, yaitu suatu radang jaringan pulpa yang berat yang ditandai dengan kerusakan jaringan yang luas di bawah pemeriksaan mikroskop.

### **4.4.2 Pulpitis reversibel**

Pulpitis reversibel yaitu suatu radang jaringan pulpa yang ringan sampai sedang, pada gambaran mikroskopik tampak kerusakan jaringan yang ringan atau sedikit.

### **4.4.3 Pola imunopatobiologi pulpitis**

Pola ini adalah gambaran respons imunopatobiologi pulpitis atau merupakan penafsiran dan peningkatan atau penurunan indikator respons imun dari variabel yang dikonsepsikan pada pulpitis ireversibel dan reversibel. Pola peningkatan dan penurunan ini diformulasikan menurut *bar chart* dan data indikator respons imun.

### **4.4.4 Interferon gama**

Interferon gama adalah sitokin yang dihasilkan oleh sel imuno kompeten dan diukur berdasarkan jumlah limfosit subset Th1 pada jaringan pulpa yang infeksi (pulpitis) dan kontrol yang dinyatakan positif (berwarna coklat) pada pengamatan dengan mikroskop cahaya

#### 4.4.9 Sel Jaringan Pulpa

Sel jaringan pulpa yang dihitung adalah PMN, makrofag, dan fibroblas, dinyatakan dalam jumlah 3 lapangan pandang pada jaringan pulpa yang infeksi dan kontrol.

### 4.5 Bahan dan Instrumen Penelitian

#### 4.5.1 Bahan untuk memproses jaringan pulpa

Penanaman jaringan pulpa pada *holder* dengan menggunakan media *cryomatrix* merek *Shandon*.

Reagen imunologi yaitu antibodi monoklonal primer spesifik terhadap sel imunokompeten penghasil interferon gama, IL-2, IL-4, IL-10, IgG produksi *Sigma Imunochemical*, diluen untuk pengencer antibodi monoklonal, serta sekunder antibodi monoklonal yang terdiri dari : kromogen, link, streptavidin, biotinyl thymid dan bahan untuk pewarnaan jaringan (H.E.).

#### 4.5.2 Instrumen penelitian

Untuk diagnosis digunakan alat kaca mulut, sonde, pinset, eksavator, vitalitester, foto sinar X. Untuk mengeluarkan jaringan pulpa digunakan : diskarbo rundum, *hand piece* , bor, tatah, palu. Tabung plastik kecil untuk menyimpan jaringan segar di dalam tabung pendingin berisi cairan nitrogen merek: B + thermolyn dengan suhu  $-80^{\circ}$  sampai  $-180^{\circ}$  C, buatan U.S.A Pemotongan jaringan dengan alat *cryostat* merek *Tissue - tek 2 - Miles* dengan suhu sekitar  $-30^{\circ}$  C dan alat laboratorium untuk reagen imunologi dan pewarnaan. Untuk pengamatan digunakan: mikroskop cahaya merek



Olympus Untuk pemotretan digunakan mikroskop yang dilengkapi dengan alat foto.

#### 4.5.3 Tata kerja penelitian

Sebelum melakukan penelitian, peneliti mempersiapkan surat ijin penelitian baik dari Kanwil Depkes Jawa Timur, Kantor Sospol maupun surat ijin kepada Pimpinan Pusat Pelayanan Kesehatan Masyarakat Ketabang dan Tambak Rejo Surabaya, surat ijin ke Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga untuk mengerjakan penelitian di Laboratorium Gramik, Laboratorium Patologi Anatomi, dan Laboratorium Ilmu Hayati Universitas Gajah Mada serta Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga untuk seleksi sampel di Laboratorium Bedah Mulut dan Kamar Terima untuk penelitian percobaan.

Tahapan penelitian yaitu diagnosis jaringan pulpa, penjelasan pada penderita tentang penelitian yang dilakukan kemudian pengisian formulir dan tanda tangan persetujuan untuk berpartisipasi dalam penelitian (*informed consent*).

Apabila penderita telah setuju maka dilakukan pengambilan darah dan urin untuk pemeriksaan laboratorium, foto sinar X lokal. Kriteria sampel yang digunakan dalam penelitian nanti harus memenuhi syarat setelah pemeriksaan darah dan urin, yaitu : Hb Leukosit, Entrosit, LED, SGOT, SGPT, Albumin, Kreatin serum, Ureum darah (BUN), Asam urat, Gula darah acak, Kolesterol total, kesemuanya dalam batas normal.

Sebelum dilakukan bius lokal, penderita diberi minum sekotak susu dan

bila belum sarapan diberi sarapan atau roti, kemudian dilakukan pencabutan gigi tanpa terjadi fraktur, dan bila perlu dijahit serta diben tampon steril. Kemudian diberi obat analgesik dan anti inflamasi atau antibiotik, dan penderita dianjurkan kontrol esok harinya. Setelah penanganan penderita selesai gigi bekas cabut dibersihkan lalu diberi guratan mesio distal, kemudian dimasukkan dalam plastik kecil diben nama dan nomor sampel dan disimpan dalam kotak es kering, sebelum jaringan pulpa dimasukkan dalam tabung pendingin. Gigi dibelah dengan tatah dan palu, kemudian dengan ekskavator secara hati-hati jaringan pulpa dikeluarkan dan dimasukkan dalam tabung plastik kecil khusus dan diberi nomor sampel kemudian diletakkan pada lokator dan dimasukkan dalam tabung pendingin (Widodo, 1998; Widodo, 2000).

Teknik yang digunakan adalah teknik pembekuan untuk jaringan segar yang disimpan dalam tabung berisi nitrogen cair dengan temperatur  $-80^{\circ}\text{C}$ . Setelah terkumpul beberapa sampel kemudian dilakukan pemotongan jaringan dengan *cryostat* setebal 4-6 mikron, dilakukan pemotongan seri sampai habis dan diletakkan pada gelas objek yang telah dikoting dengan *poly-lysine* 0.1%. Preparat difiksir dengan aseton pekat selama maksimal 6 menit, kemudian dikeringkan dan disimpan dalam kotak preparat setelah diberi nomor. Kemudian dilakukan pengamatan histopatologi dan ke tiga kelompok tersebut apakah sudah sesuai. Tahap berikutnya yaitu pengecatan secara imunohistokimia, kemudian pengamatan dan penghitungan limfosit subset Th1 yang menghasilkan IFN- $\gamma$ , IL-2, dan limfosit subset Th2 yang menghasilkan IL-4 dan IL-10, serta sel plasma yang menghasilkan IgG

maka limfosit T yang positif berwarna coklat.

**b. Pemeriksaan limfosit penghasil interleukin 2**

Tahapannya sama seperti interferon gamma. bedanya pada IL-2 menggunakan antibodi monoklonal terhadap IL-2.

**c. Pemeriksaan limfosit penghasil interleukin 4**

Prosesnya sama seperti IL-2 bedanya menggunakan antibodi monoklonal terhadap IL-4.

**d. Pemeriksaan limfosit penghasil interleukin 10.**

Tahapannya sama seperti pemeriksaan  $INF\gamma$ . bedanya menggunakan antibodi monoklonal terhadap IL-10.

**e. Pemeriksaan sel plasma penghasil IgG**

Tahapannya sama dengan pengecatan imunohistokimia lain bedanya pada pemeriksaan IgG menggunakan antibodi monoklonal terhadap IgG.

**f. Penghitungan limfosit penghasil sitokin dan sel plasma penghasil imunoglobulin**

Pengamatan dilakukan pada tiga lapangan pandang dari sediaan. oleh karena sediaan sangat kecil ( kurang lebih tiga milimeter) dan jumlah sel yang positif sedikit maka hasil yang

diperoleh adalah jumlah dari ketiga lapangan pandang. Pengamatan dilakukan pada ke tiga kelompok sampel yaitu kelompok pulpitis ireversibel, reversibel dan kontrol, yang setiap kelompok sebanyak 10 sampel.

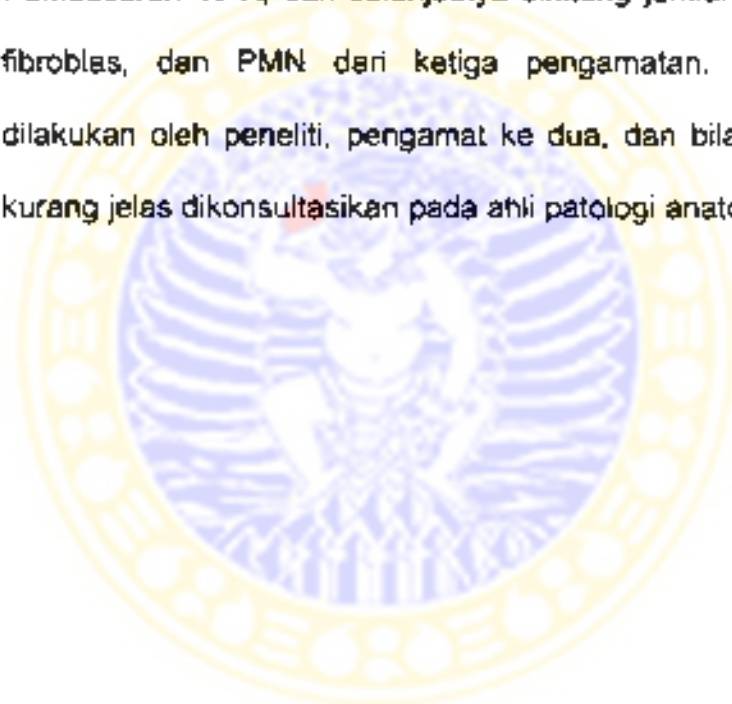
#### g. Pewarnaan Hematoksilin Eosin

Sayatan jaringan yang telah disiapkan (dalam bentuk preparat) dicuci dengan air 1 sampai dua kali selama 5 menit dengan akuades untuk menghilangkan tissue tek. Ditetesi *Mayer's Haematoxylin* selama 15 menit kemudian dicuci dengan air mengalir selama 20 menit, dan dilanjutkan dengan ditetesi eosin selama 2 menit. Setelah itu dilanjutkan dengan alkohol 95 %, alkohol 95 % masing-masing selama 2 menit dan alkohol absolut selama 2 menit sebanyak 3 kali dan dikeringkan. Tahap selanjutnya ditetesi xylof selama 2 menit sebanyak 3 kali supaya jernih kemudian dikeringkan, dan ditetesi entelan serta ditutupi *cover glass* secara hati-hati supaya tidak ada gelembung udara dan dikeringkan. Setelah kering preparat tersebut disimpan dalam kotak preparat yang siap untuk dilakukan pengamatan (Sudiana, 1991)

Pengamatan sel imundokompeten, pertapangan pandang dengan mikroskop cahaya (pembesaran 10 X, 40 X)

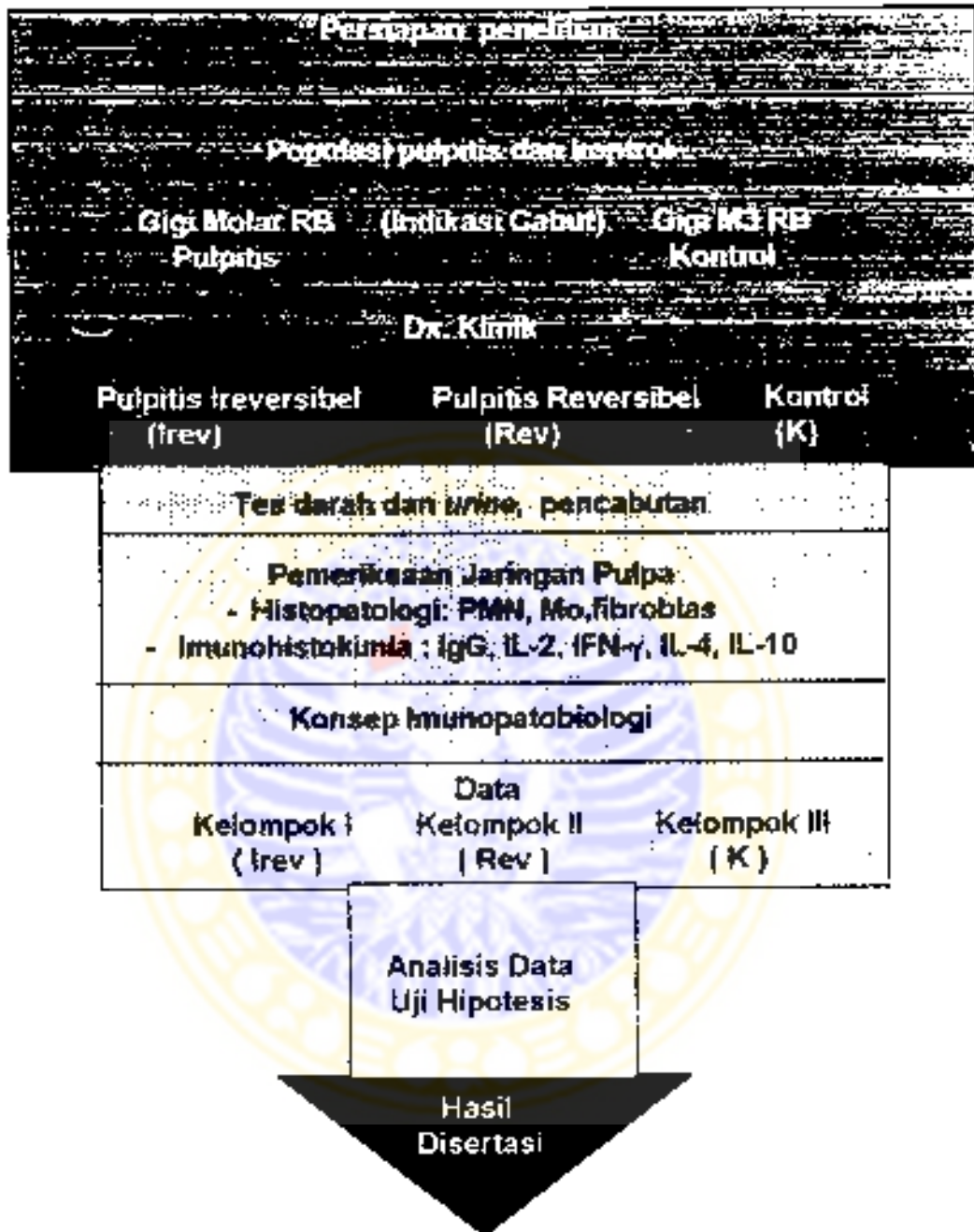
#### **h. Penghitungan sel radang jaringan pulpa**

Mula-mula dilakukan pengamatan seluruh lapangan pandang sediaan dengan pembesaran 10 X kemudian ditentukan satu titik pemandu (*guide*). Pengamatan dilakukan tiga kali yaitu di sebelah kanan titik tersebut yang representatif yaitu banyak mengandung sel radang, dan satu daerah lapangan pandang di atas dan satu daerah lapangan pandang di bawahnya. Pembesaran 40 X, dan selanjutnya dihitung jumlah sel makrofag, fibroblas, dan PMN dari ketiga pengamatan. Pengamatan dilakukan oleh peneliti, pengamat ke dua, dan bila ada hal yang kurang jelas dikonsultasikan pada ahli patologi anatomi.





## i. Alur penelitian



## Keterangan

RB	Rahang bawah
Dx. Klinis	Diagnosis klinis
Irev	Irreversibel
Rev	Reversibel
K	Kontrol

1. Uji homogenitas untuk mengetahui apakah sampel darah dan urin penderita dari populasi itu homogen dan memenuhi kriteria inklusi sampel, dengan menggunakan uji *leaven*.
2. Uji normalitas untuk mengetahui apakah data yang diperoleh berasal dari populasi dengan distribusi normal, dengan menggunakan *Kolmogorov-Smirnov*.
3. Uji perbedaan antar kelompok dengan menggunakan uji manova untuk melihat perbedaan respons imun pulpitis ireversibel, reversibel dan kontrol, kemudian dilanjutkan dengan uji univariat
4. Analisis diskriminan untuk mendapatkan variabel pembeda respons imun pulpitis reversibel, ireversibel, dan kontrol, yaitu variabel yang paling berperan di antara seluruh variabel yang diperiksa (diskriminator).
5. Membuat pola respons imunopatobiologik pulpitis ireversibel dan reversibel berdasarkan variabel limfosit subset Th1 dan Th2.

## BAB 5

### HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS

#### 5.1 Deskriptif Subjek Penelitian

Penelitian dilakukan pada 30 penderita laki-laki umur 18 sampai 40 tahun tanpa kelainan sistemik berdasarkan pemeriksaan laboratorium lengkap, dengan diagnosa klinik pulpitis ireversibel, reversibel dan jaringan pulpa normal. Sampel dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu kelompok I adalah gigi dengan diagnosis pulpitis ireversibel (IREV) sejumlah 10 sampel, kelompok II yaitu pulpitis reversibel (REV) sejumlah 10 sampel, dan kelompok gigi dengan jaringan pulpa normal (K) sebagai kontrol sejumlah 10 sampel.

Untuk meyakinkan bahwa kelompok sampel homogen, maka dilakukan uji homogenitas terhadap karakteristik sampel dari hasil pemeriksaan darah lengkap meliputi Hb, leukosit, eritrosit, PCV LED, gula darah, SGOT, SGPT, albumin, kreatinin serum, ureum darah (BUN), asam urat, kolesterol total. Uji homogenitas dengan menggunakan uji *Levene* (F) menunjukkan bahwa semua sampel berasal dari populasi yang sama (homogen), dengan  $p > 0,05$ . Analisis statistik dapat dilihat pada lampiran 1

Beberapa pengujian statistik menghendaki data berdistribusi normal, maka dilakukan uji normalitas terhadap variabel yang akan dianalisis. Hasil perhitungan menunjukkan bahwa 8 variabel yang akan dianalisis berdistribusi normal. Uji normalitas ini menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov* ( $p > 0,05$ ). Hasil perhitungan pada lampiran 2

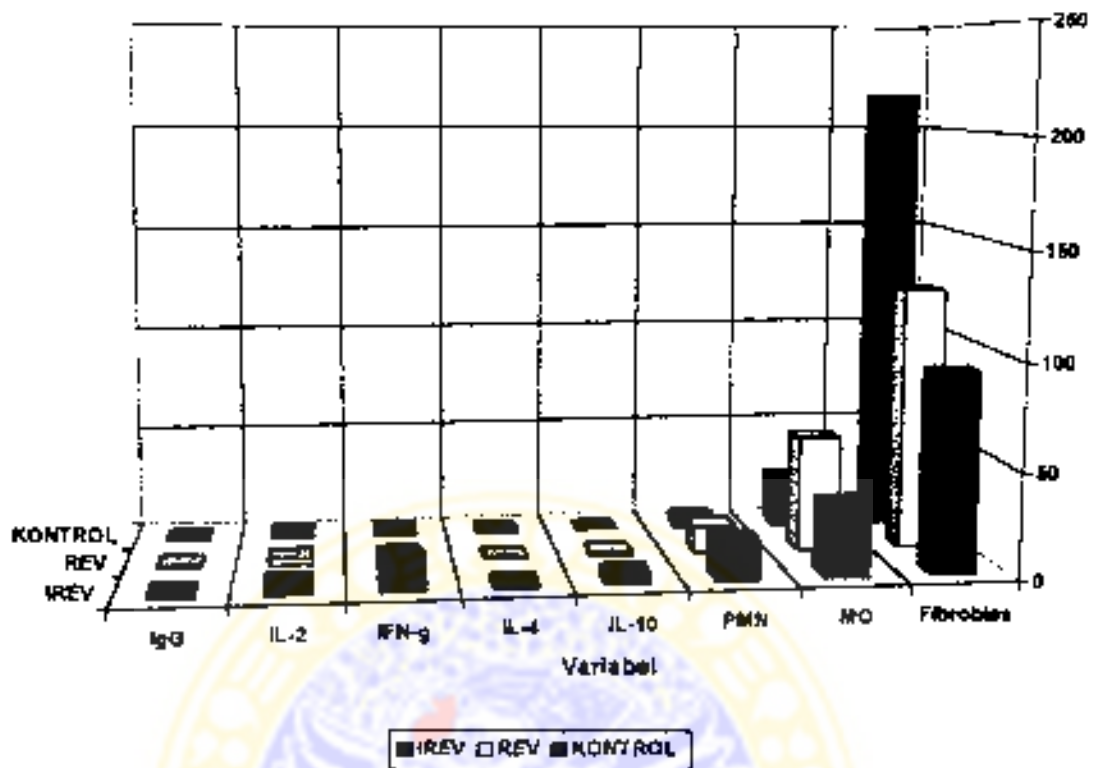
## 5.2 Deskriptif Statistik Variabel Penelitian

Penghitungan harga rerata dan simpang baku data deskriptif variabel yang diperoleh dari unit analisis (jaringan pulpa) dari tiga kelompok tersebut dapat dilihat pada tabel 5.1.

**Tabel 5.1 Data Deskriptif Setiap Variabel Penelitian**

Variabel	IREV		REV		Kontrol	
	Rerata	S. Baku	Rerata	S. Baku	Rerata	S. Baku
IgG	1.80	1.69	1.00	0.67	0.70	0.67
IL2	5.20	2.74	3.00	1.33	2.30	1.25
IFN $\gamma$	14.60	3.17	3.30	1.77	2.80	2.04
IL4	2.10	1.52	0.90	0.88	0.80	0.63
IL10	5.00	1.83	1.60	1.17	0.90	0.74
PMN	18.40	19.18	12.50	12.70	4.60	6.26
MO	34.30	14.29	54.20	36.83	23.70	10.58
Fibroblas	93.70	50.91	124.60	50.65	215.90	129.76

Dari data deskriptif setiap variabel penelitian kelompok pulpitis reversibel, dan ireversibel didapatkan bahwa nilai rerata variabel lebih tinggi daripada kelompok kontrol kecuali makrofag dan fibroblas pada reversibel lebih tinggi dibandingkan dengan ireversibel. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas makrofag dan fibroblas lebih tinggi. Umumnya variabel homogen kecuali PMN menunjukkan simpang baku lebih besar pada ketiga kelompok tersebut. hal ini disebabkan variasi dari sampel dalam kelompok sedikit heterogen. Grafik nilai rerata dari setiap variabel dapat dilihat pada gambar 5.1



Gambar 5.1. Grafik nilai rerata setiap variabel penelitian.

### 5.3 Hasil Uji Perbedaan Respons Imun Pulpitis Ireversibel, Reversibel dan Kontrol

Untuk melihat perbedaan respons imunopatobiologik antara kelompok pulpitis ireversibel, reversibel dan kelompok kontrol yang diamati, digunakan analisis manova (*Multivariate Analysis of Variants*).

Hasil uji manova menunjukkan bahwa ada perbedaan respons imun yang signifikan antara kelompok pulpitis ireversibel, reversibel dan kontrol, dengan nilai *Wilks Lambda* sebesar 0.042 dan  $p = 0.000$ . Hasil analisis statistik dapat dilihat pada tabel 5.2 dan lampiran 3.



**Tabel 5.2 Hasil uji manova antara kelompok IREV, REV dan Kontrol**

Statistik uji	DF	Value	Sig.
<i>Wilks Lambda</i>	16	0.042	0.000

**Tabel 5.3 Hasil uji perbedaan respons imun kelompok IREV dan REV**

Statistik uji	DF	value	Sig
<i>Hottelling s</i>	8	7.102	0.000

**Tabel 5.4 Hasil uji perbedaan respons imun kelompok IREV dan Kontrol**

Statistik uji	DF	value	Sig
<i>Hottelling s</i>	8	17.632	0.000

**Tabel 5.5 Hasil uji perbedaan respons imun kelompok REV dan Kontrol**

Statistik uji	DF	value	Sig
<i>Hottelling s</i>	8	1.249	0.200

Dari tabel di atas ternyata ada perbedaan respons imun yang bermakna antara kelompok IREV dan REV, serta kelompok IREV dan Kontrol, sedangkan Kelompok REV dan Kontrol tidak ada perbedaan yang bermakna. Hal ini karena peran dan makrofag dan fibroblas yang bersifat protektif dan mengarah ke proses penyembuhan, sehingga secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna.

#### 5.4 Hasil Analisis Diskriminan Untuk Identifikasi Variabel Pembeda

Untuk melihat variabel diskriminator yang mempunyai pembeda yang kuat pada kelompok pulpitis ireversibel, reversibel dan kontrol, digunakan analisis diskriminan. Dari hasil analisis diperoleh 3 variabel pembeda (diskriminator) yaitu limfosit subset Th1 penghasil IFN- $\gamma$ , limfosit subset Th2 penghasil IL-10, dan fibroblas. Hasil analisis dapat dilihat dalam tabel 5.6 dan analisis statistik dapat dilihat pada lampiran 4 .

**Tabel 5.6 Hasil analisis diskriminan**

Variabel	Df	Wilks Lambda	Sig
IFN $\gamma$	2	0.14914	0.0000
IL-10	2	0.07627	0.0000
Fibroblas	2	0.06136	0.0000

Setelah diskriminator diidentifikasi maka dapat dihasilkan nilai *Fisher's Linear* yang mewakili setiap kelompok tersebut. nilai tersebut dapat dilihat pada Tabel 5.7. dan tingkat kekuatan pengelompokan dapat dilihat pada tabel 5.8.

**Tabel 5.7 Nilai Fisher's Linear Pada 3 Variabel**

Variabel	IREV	REV	Kontrol
IFN $\gamma$	3.620280	0.8996183	0.7219041
IL-10	5.208640	1.317563	0.6117070
Fibr	0.7199576E-02	0.1553436E-01	0.2967570E-01
(Constant)	-40.88555	-4.604824	-5.588038

**Tabel 5.8 Persentase Tingkat Kekuatan Pengelompokan**

Kelompok	Jlh Kasus	Anggota Kelompok Yang Diprediksi ( <i>Predicted Group Membership</i> )		
		1	2	3
IREV 1	10	10 100%	0 0.0%	0 0.0%
REV 2	10	0 0.0%	8 80.0%	2 20.0%
Kontrol 3	10	0 0.0%	2 30.0%	8 70.0%

**Keterangan :**

Jlh kasus : jumlah kasus

IREV : kelompok pulpitis ireversibel

REV : kelompok pulpitis rversibel

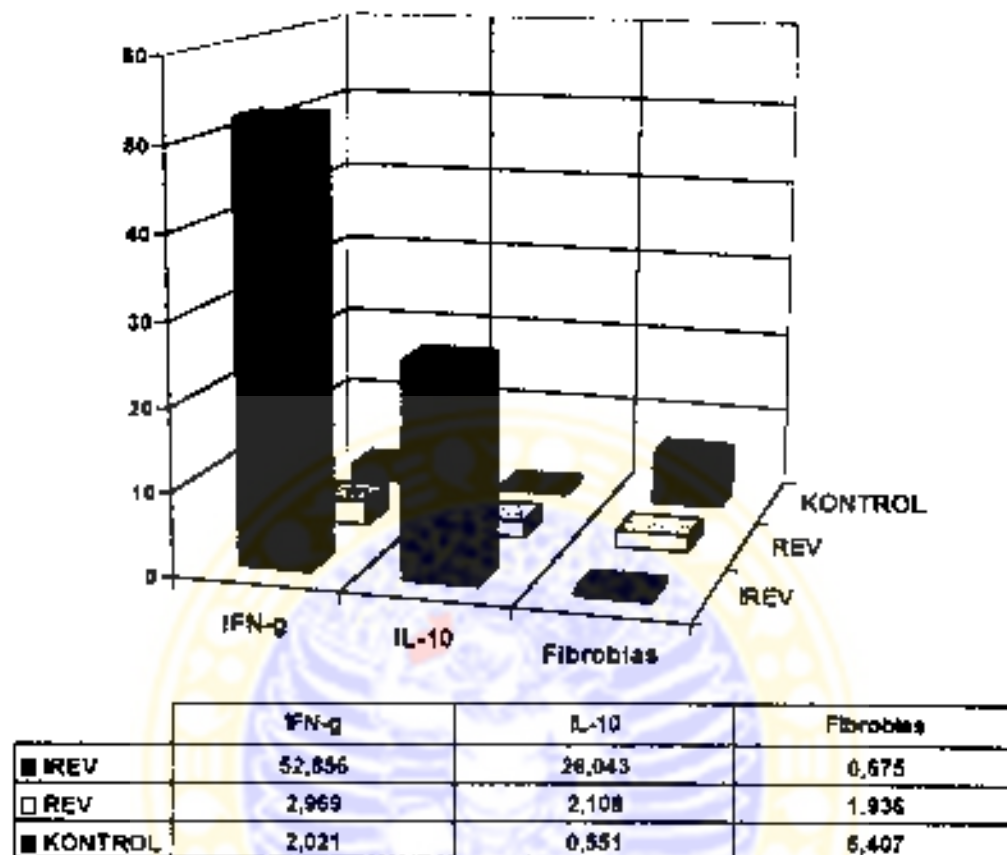
100% : artinya semua kasus berjumlah 10 (100%) mengelompok pada kelompok Irev.

80% : artinya 8 dari 10 kasus (80%), mengelompok pada kelompok Rev, dan 2 kasus (20%) mengelompok pada kelompok kontrol

70% : artinya 7 dari 10 kasus (70%) mengelompok pada kelompok kontrol dan 3 kasus (30%) mengelompok pada kelompok Rev.

### **5.5 Pembuatan Pola Immunopatobiologik dari Kelompok Pulpitis Ireversibel, Reversibel dan Kontrol**

Pola ini bertujuan untuk menjelaskan mekanisme respons imunopatobiologik pada kelompok pulpitis ineversibel, reversibel dan kelompok kontrol secara rinci. Untuk membuat pola diperlukan kontribusi dari setiap diskriminator, yang didapatkan dari perkalian nilai *Fisher's Linear* dengan nilai diskriminator, sehingga dapat digambarkan pola sebagai berikut :

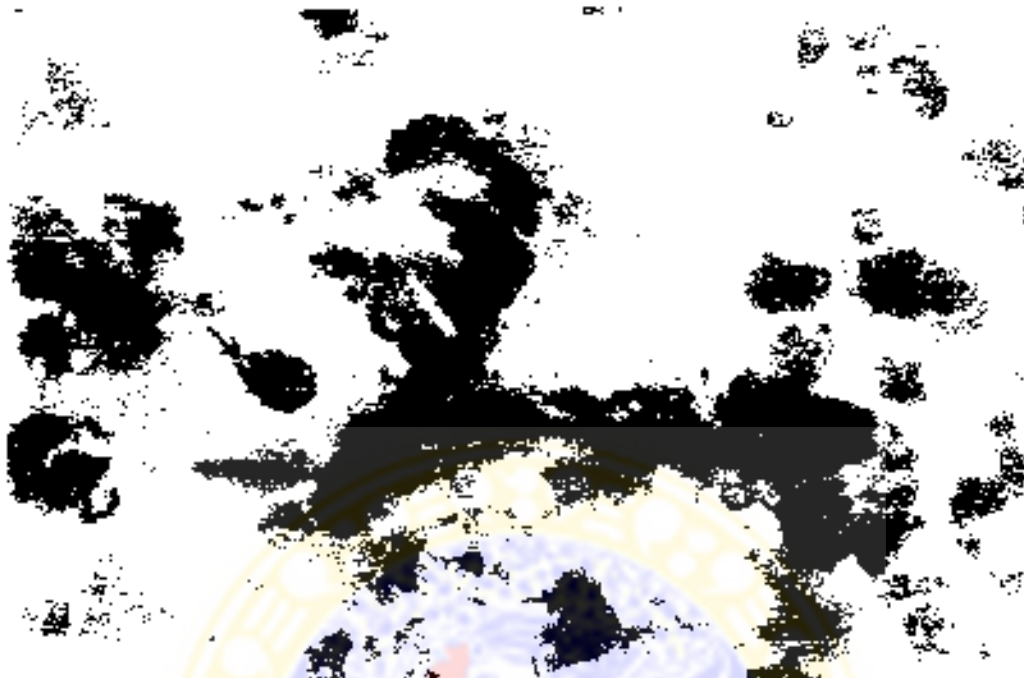


Gambar 5.2 Grafik Pola Respons Immunopatobiologik pada kelompok pulpitis ireversibel, reversibel dan kontrol

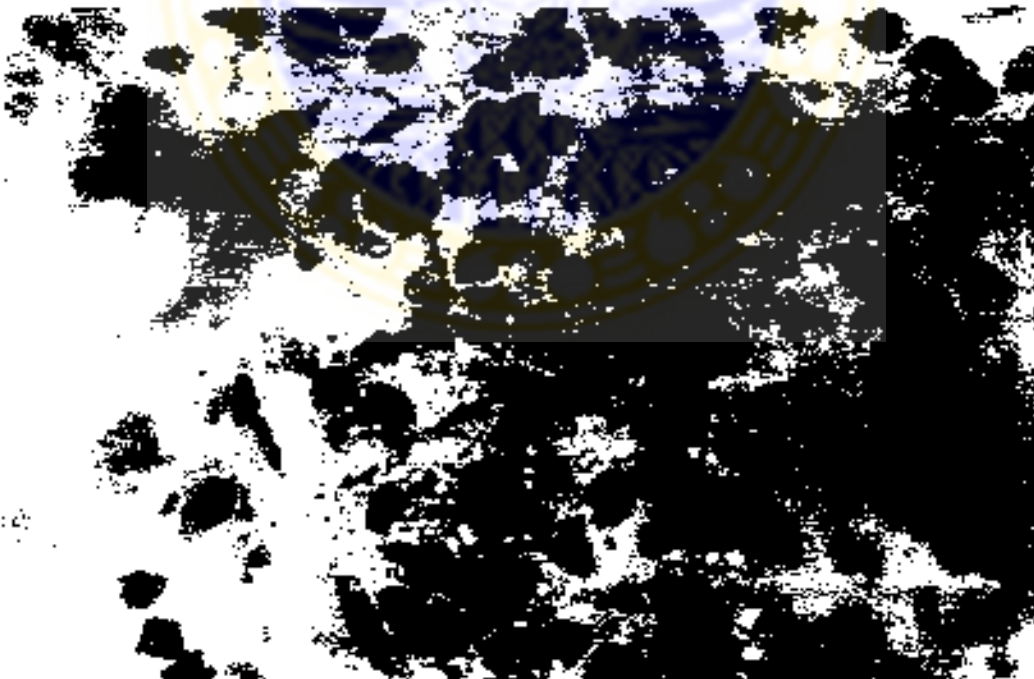
Dari grafik pola diatas tampak :

1. IFN  $\gamma$  dan IL-10 pada kelompok pulpitis ireversibel meningkat.
2. Fibroblasts pada pulpitis ireversibel menurun.
3. Pola tersebut adalah gambaran kontribusi setiap variabel dalam proses biologis.

## 5.6 Hasil Foto Variabel Penelitian

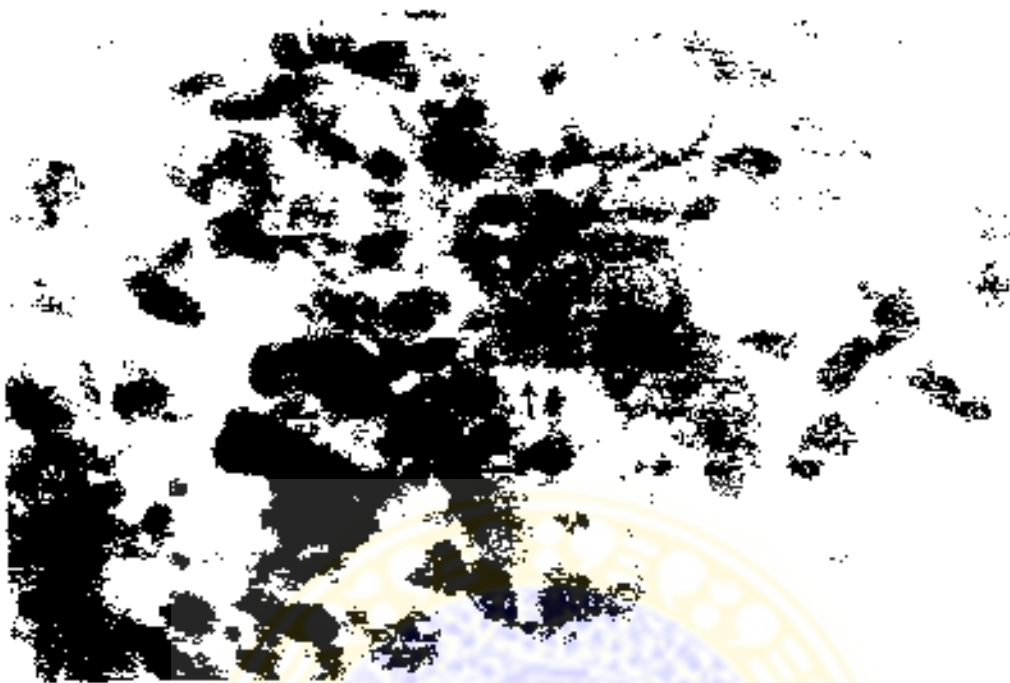


Gambar 5.3. Hasil Pengecatan Imunohistokimia pada pulpitis Irev., tampak IL-2 pada limfosit subset Th1 berwarna coklat ( -> ); foto LM : 1000 x

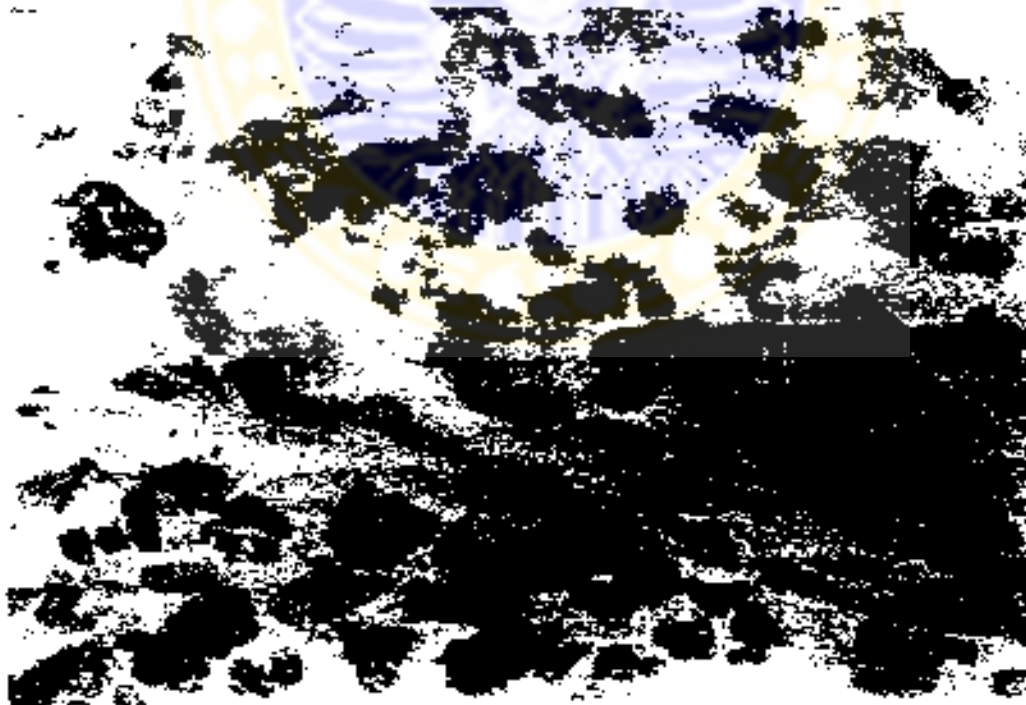


Gambar 5.4 Hasil Pengecatan Imunohistokimia pada pulpitis Irev , tampak IFN- $\gamma$  pada limfosit subset Th1 berwarna coklat ( -> ); foto LM : 1000 x

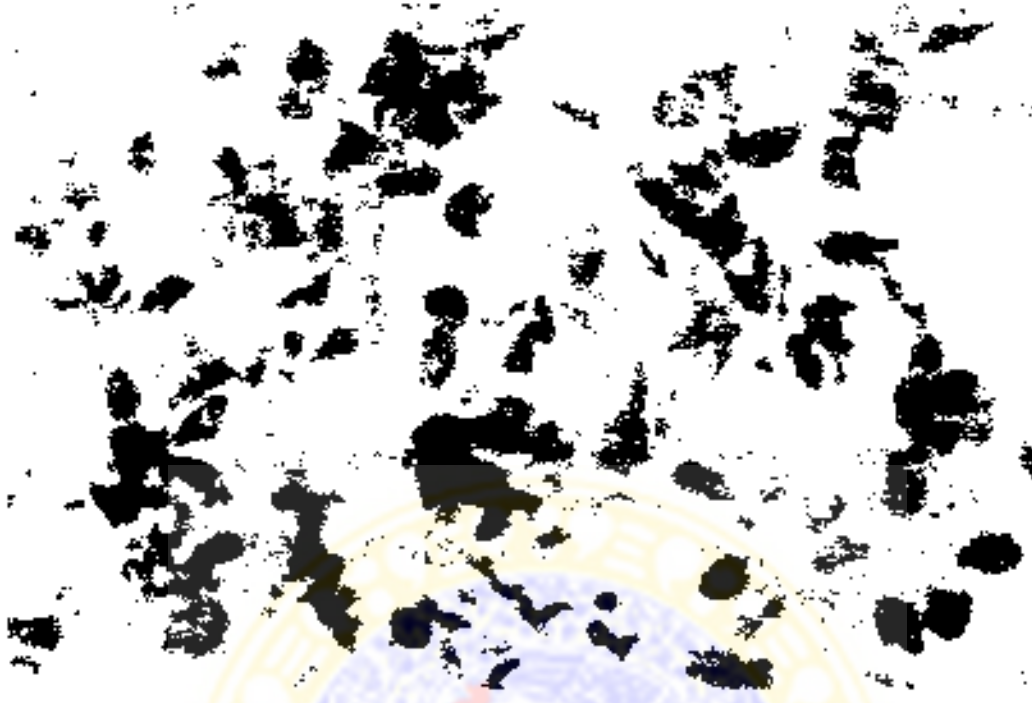




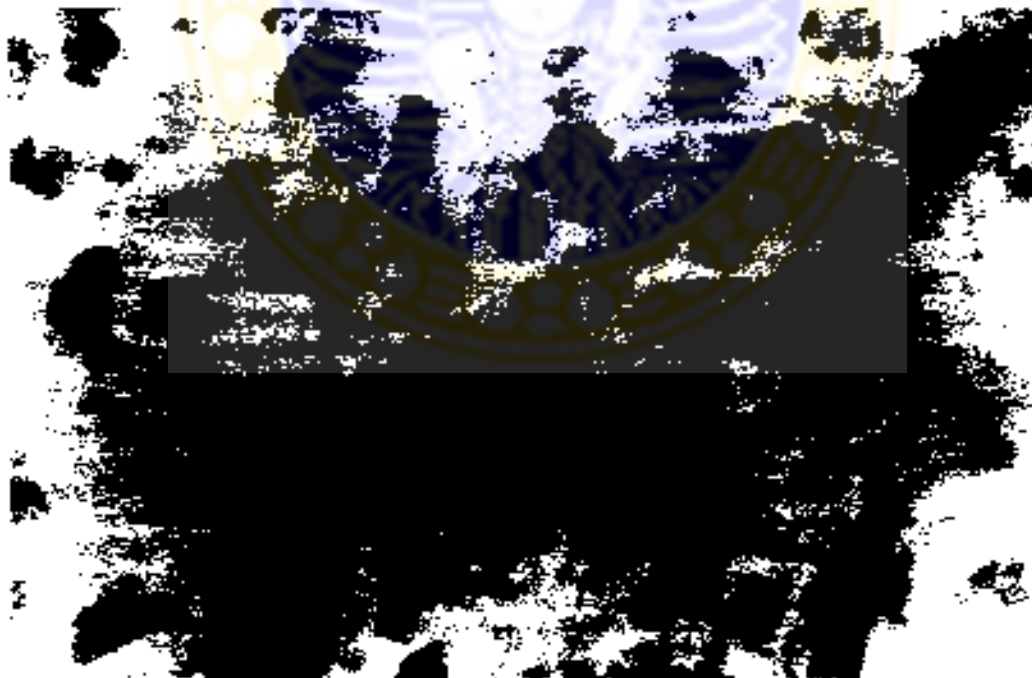
Gambar 5.5. Hasil Pengecatan Imunohistokimia pada pulpitis Irev., tampak IL-4 pada limfosit subset Th2 berwarna coklat ( → ); foto LM : 1000 x



Gambar 5.6. Hasil Pengecatan Imunohistokimia pada pulpitis Irev., tampak IL-10 pada limfosit subset Th2 berwarna coklat ( → ); foto LM : 1000 x.



Gambar 5.7 Hasil Pengecatan Imunohistokimia pada pulpitis irev., tampak IgG pada sel plasma berwarna coklat (->); foto LM 1000 x



Gambar 5.8 Hasil Pengecatan HE pada pulpitis irev, tampak sel PMN, makrofag, dan limfosit (->); foto LM 1000 x



Gambar 5.9. Hasil Pengecatan H E pada jaringan pulpa , tampak: bentuk fibroblas memanjang (→); foto LM : 1000 x



Gambar 5 10. Hasil Pengecatan imunohistokimia pada jaringan pulpa normal. sel subset Th1 yang berwarna coklat tidak ada: foto LM. 400 x



Gambar 5.11 Hasil pengecatan H.E. pada pulpitis irev tampak sel radang yang banyak; foto L.M. 400 x



Gambar 5.12 Hasil pengecatan HE pada jaringan pulpa normal tampak sel radang jarang; foto LM 400x



## BAB 6

### PEMBAHASAN

Latar belakang penelitian ini dilakukan selain mekanisme imunopatogenesis pulpitis belum terungkap secara lengkap, yaitu karena persentasi pulpitis yang cukup tinggi dan sering kali terjadi kegagalan setelah perawatan pada gigi dengan diagnosis pulpitis reversibel. Berdasarkan beberapa laporan penelitian dan pemantauan, penyakit gigi dan mulut dari penderita yang berkunjung ke Rumah sakit Depkes dan Pemda pada akhir Pelita V menunjukkan, bahwa persentasi pulpitis cukup tinggi. Untuk mendapatkan data yang terakhir maka sebelum melakukan penelitian, peneliti melakukan survei pendahuluan di klinik Endodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga pada bulan Desember tahun 1998. Data inipun menunjukkan dari 138 kasus ternyata 69% adalah pulpitis. Persentasi pulpitis yang tinggi disebabkan karena penderita kurang memperhatikan kebersihan gigi dan mulut serta tidak segera merawat giginya yang mengalami karies sedini mungkin kecuali bila telah merasa sakit.

Sering kali dijumpai gigi dengan diagnosis pulpitis reversibel yang dirawat pulokaping ternyata gagal. Hal ini karena diagnosis yang tidak tepat yaitu sebenarnya diagnosis gigi tersebut adalah pulpitis ireversibel tetapi dirawat pulokaping atau keadaan telah berlanjut menjadi pulpitis ireversibel. Seharusnya diagnosis adalah pulpitis ireversibel, maka perawatan yang



dilakukan adalah pulpektomi total, yaitu mengambil seluruh jaringan pulpa kemudian dilakukan pengisian saluran akar.

Beberapa penelitian telah dilakukan misalnya yang berkonsep pada patobiologi yaitu untuk mendeteksi prostaglandin E2 pada pulpitis ireversibel (Nakanishi, 1995). Penelitian yang berkonsep pada imunopatologi juga telah dilakukan (Widodo, 1997) tetapi patogenesis pulpitis reversibel dan ireversibel belum jelas dan masih diperdebatkan. Oleh karena itu kecurigaan peran imunopatobiologi pada pulpitis tidak dapat diabaikan. Berdasarkan hal tersebut maka timbul pemikiran untuk melakukan penelitian terhadap pulpitis reversibel dan ireversibel dengan model berfikir patobiologi yang berkonsep imunopatobiologi. Model berfikir ini adalah suatu cara berfikir yang berdasarkan pada perubahan biologik yang tidak lazim dan terjadi sebagai akibat dari integrasi tubuh dengan lingkungan yang merusak (Hill, 1980). Perubahan biologik itu terjadi pada sistem imun.

Suatu model berfikir atau paradigma dibutuhkan dalam menyelesaikan suatu masalah dalam penelitian. Konsep yang digunakan dalam penelitian ini adalah konsep imunopatobiologi karena konsep ini dapat menyelesaikan masalah imunopatogenesis, serta pengobatan penyakit (Romagnani, 1997). Selain itu imunogen (LPS) yang dihasilkan oleh kuman yang bersifat endotoksin mempunyai determinan antigen khusus atau epitop. Setelah diproses oleh APC, kemudian ditampilkan pada permukaan bersama molekul MHC dan dikenal oleh limfosit yang dapat menimbulkan respons imun.

Beberapa hasil penelitian imunologis menunjukkan bahwa respons imun lokal lebih mencerminkan perubahan biologis yang terjadi di daeran

yang mengalami jejas (Putra, 1997), maka dilakukan pemeriksaan sel imunokompeten pada jaringan pulpa yang mengalami infeksi.

Penelitian ini dirancang untuk mengungkap imunopatogenesis pulpitis, baik pulpitis reversibel maupun pulpitis ireversibel yang merupakan penelitian observasional analitik jenis *comparative study* dengan menggunakan rancangan *cross sectional*. Hal ini oleh karena pengambilan data dilakukan pada satu saat tertentu, dan pemeriksaan dilakukan terhadap variabel dari unit analisis (jaringan pulpa). Sampel penelitian beserta kelompok kontrol hanya diobservasi satu kali saja. Oleh karena unit analisis didapatkan hanya satu kali dari pencabutan gigi maka tidak dapat dilakukan pengulangan.

Penelitian dilakukan pada gigi manusia bukan pada binatang coba karena penentuan diagnosis klinis pulpitis sampai saat ini didasarkan pada konsep patofisiologi dengan menggunakan indikator rasa nyeri yang merupakan *sign and symptom*. Anamnesis yang dilakukan berdasarkan pertanyaan yang memerlukan jawaban tidak dapat dilakukan pada binatang coba, selain itu ruang pulpa yang bersisian jaringan pulpa pada manusia lebih besar dan pada jaringan pulpa binatang coba. Oleh karena itu untuk mendapatkan jaringan pulpa yang cukup besar ditetapkan pada kriteria inklusi sampel yang dipilih yaitu gigi molar (gigi molar ke tiga indikasi cabut), baik untuk sampel yang diobservasi maupun sampel yang dijadikan sebagai kontrol. Selain itu gigi molar ke tiga tidak diindikasikan untuk perawatan endodonsia karena letaknya yang terlalu posterior sehingga sulit untuk perawatan saluran akar.

Penentuan lokasi pengambilan sampel berdasarkan *simple random* yaitu dari lima wilayah di Kota Madya Surabaya secara random diperoleh satu wilayah, kemudian dari satu wilayah yang terdiri dari delapan Puskesmas diambil secara random dua Puskesmas untuk pengambilan sampel penelitian. Puskesmas yang dipilih secara random adalah Puskesmas Tambak Rejo dan Ketabang yang mempunyai pelayanan kesehatan yang homogen. Dari Puskesmas tersebut didapatkan penderita dengan diagnosis gigi pulpitis reversibel, ireversibel dan kelompok kontrol yang telah memenuhi kriteria inklusi dan ekklusi yang telah ditentukan.

Agar supaya ada kesamaan dari sampel (sampel homogen), maka ditentukan sampel dari penderita laki-laki bukan dari penderita perempuan karena untuk menghindari faktor hormonal. Usia penderita dibatasi antara 18 sampai 40 tahun, karena usia 18 tahun dianggap sudah dewasa secara biologis dan struktur ruang pulpa serta foramen apikal sudah terbentuk sempurna, serta sudah dewasa berdasarkan hukum. Usia di batasi 40 tahun karena semakin tua respons imun seseorang semakin rendah, dan ruang pulpa termasuk jaringan pulpa semakin mengecil. Dilakukan pengambilan sampel dengan cara *convention sampling*, yaitu suatu cara *sampling* dari suatu populasi yang sudah ditentukan dahulu kriterianya (Glass, 1984).

Walaupun sampel gigi molar yang dibutuhkan cukup memenuhi kriteria karena umumnya penderita yang datang menghendaki pencabutan dari golongan ekonomi rendah namun sering penderita menolak untuk pengambilan darah. Oleh karenanya sebelum pengambilan darah dan pencabutan, penderita diberi penjelasan mengenai penelitian dan minimnya

nsiko serta menanda tangani formulir persetujuan untuk bersedia ikut dalam penelitian tersebut secara sukarela.

Penelitian dilakukan pada tiga kelompok yaitu kelompok 1 Pulpitis ireversibel, kelompok kedua pulpitis reversibel dan kelompok ketiga adalah kontrol yang diambil dari jaringan pulpa normal dari gigi molar ke tiga rahang bawah indikasi cabut. Variabel penelitian yang diobservasi adalah respons imun jaringan pulpa yang merupakan akibat infeksi ataupun reaksi imun sehingga yang menjadi tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan mekanisme respons imun pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel berdasarkan pola limfosit subset Th1 dan Th2. Untuk variabel yang berhubungan dengan perubahan respons imun adalah IL-2, IFN $\gamma$  yang merupakan sekresi limfosit subset Th1, sedangkan IL-4, dan IL-10 merupakan sekresi limfosit subset Th2. Ke empat variabel tersebut mewakili respons imun seluler, dan IgG mewakili respons imun humoral. Variabel lain yaitu PMN, makrofag, dan fibroblas.

Untuk mengempirkan variabel imunopatobiologik tersebut menjadi data maka digunakan juga konsep morfofungsional, sehingga dapat dilakukan analisis statistik. Teknik analisis statistik yang digunakan adalah analisis multivariat, karena analisis multivariat akan memberikan hasil yang lebih mendekati keadaan yang sebenarnya. Oleh karena secara patobiologik setiap komponen pada jaringan selalu berinteraksi satu dengan lainnya. Selain itu sampel berasal dari bahan yang sama, dan setiap variabel tidak berdiri sendiri serta variabel penelitian lebih dari satu. Tujuan dari multivariat adalah untuk membedakan antar kelompok dengan variabel yang sama.



Setelah didapatkan perbedaan antar kelompok pulpitis ireversibel, reversibel dan kelompok kontrol, maka dicari variabel mana yang paling dominan dalam membedakan kelompok tersebut, maka analisis yang digunakan adalah analisis diskriminan

Teknik pemrosesan jaringan pulpa untuk mengamati komponen imunopatobiologik dilakukan dengan metoda imunohistokimia dengan menggunakan antibodi monoklonal (*mouse anti human* IL-2, IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IgG). Pemotongan jaringan segar dengan metoda *frozen section*, yaitu jaringan ditempatkan dalam tabung plastik kecil khusus kemudian dimasukkan dalam tabung nitrogen cair temperatur  $- 80$  derajat celsius, sebelum dilakukan pemotongan dengan alat *cryostat*. Karena jaringan pulpa yang didapat sebagai unit analisis cukup kecil, dengan ketebalan sekitar 3 milimeter dan dengan teknik tersebut dapat dilakukan pengecatan hematoksilin eosin (H.E.) maka tidak dilakukan pemotongan dengan metode parafin.

Untuk memenuhi persyaratan analisis statistik multivariat maka diperlukan homogenitas sampel dan normalitas. Untuk itu dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan uji *Leaven* serta uji normalitas dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*, yang menunjukkan bahwa kondisi sampel adalah homogen dan normal. Langkah benkut adalah analisis dengan manova untuk mengetahui apakah ada perbedaan respons imun antara kelompok sampel pulpitis ireversibel, pulpitis reversibel dan jaringan pulpa normal sebagai kontrol. Ternyata hasil yang didapatkan dan analisis tersebut yaitu ada perbedaan respons imun dari kelompok pulpitis ireversibel,



pulpitis reversibel dan kelompok kontrol, dengan nilai *Wilks Lambda* = 0.042, dan  $p = 0.000$ . Analisis selanjutnya yaitu analisis diskriminan untuk mengetahui variabel pembeda yang sangat menentukan antara ketiga kelompok sampel tersebut. Variabel respons imun sebagai pembeda yang kuat pada ketiga kelompok tersebut adalah : IFN  $\gamma$ , IL-10, dan fibroblas.

Berdasarkan analisis didapatkan bahwa untuk pulpitis ireversibel kekuatan pengelompokan adalah 100% maksudnya dari semua kasus (yaitu 10 kasus) mengelompok pada kelompok ireversibel. Dari 10 kasus pulpitis reversibel, 80 % mengelompok pada kelompok reversibel, sedangkan 20 % mengelompok pada kelompok kontrol. Dari semua kasus kelompok kontrol (10 kasus), 70 % mengelompok pada kelompok kontrol, sedangkan 30% mengelompok pada kelompok pulpitis reversibel.

Untuk menjelaskan mekanisme respons imun pada ketiga kelompok yaitu kelompok pulpitis ireversibel, reversibel dan kelompok kontrol maka dibuatkan pola imunopatobiologik dengan asumsi kelompok kontrol seolah-olah keadaan jaringan pulpa yang dalam keadaan sehat (normal), sedangkan kelompok pulpitis reversibel seolah-olah keadaan jaringan pulpa sebelum menjadi pulpitis ireversibel. Harga kontribusi diskriminan setiap variabel yang dihasilkan dari analisis diskriminan, digunakan untuk membuat pola imunopatobiologik pulpitis ireversibel dan reversibel serta kelompok kontrol. Pada dasarnya pola yang terbentuk dari ketiga kelompok sampel tersebut merupakan taksiran kelompok yang diwakili oleh setiap variabel, dan merupakan interaksi komposisi variabel diskriminan yang saling melengkapi. Nilai didapatkan dari model diskriminan dengan rumus .

$$D = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 \dots a_n X_n$$

Keterangan : D = model diskriminan

$a_0$  = nilai konstante

$X_1$  = nilai variabel asli sampel ke satu

(Sharma, 1996).

Untuk menghitung kontribusi variabel (D) maka diasumsikan variabel yang lain adalah nol, sehingga didapatkan nilai D merupakan hasil perkalian dari nilai konstante dan variabel asli yang merupakan besaran kontribusi dari setiap variabel yang dominan (diskriminator). Dari nilai kontribusi variabel ini dibuatkan pola berupa bar dari setiap kontribusi variabel yang dominan. Berdasarkan pola ini dapat dijelaskan mekanisme imunopatobiologik pulpitis ireversibel dan reversibel dan interaksi respons imun setiap variabel yang muncul pada pola tersebut. Diskriminator yang tampil pada pola adalah IFN $\gamma$ , IL-10, dan fibroblas.

Dari hasil penelitian didapatkan pada jaringan pulpa normal sudah tampak adanya komponen respons imun yang menunjukkan bahwa sudah ada mekanisme pertahanan terhadap rangsangan dari luar. Rangsangan tersebut dapat berupa rangsangan mekanis misalnya pada waktu pengunyahan atau adanya oklusi traumatik dari gigi antagonis atau gigi yang berdekatan. Tampak fibroblas pada kelompok kontrol (pada keadaan normal) cukup tinggi dibanding dengan pulpitis reversibel dan ireversibel, hal ini karena proliferasi fibroblas dan belum terjadi kerusakan atau nekrosis sel.

Dari hasil penelitian didapatkan adanya peningkatan variabel dari kelompok pulpitis reversibel ke pulpitis ireversibel kecuali variabel makrofag

dan fibroblas. Hal ini disebabkan karena  $IFN\gamma$  yang cukup tinggi merangsang pembentukan makrofag, yang kemudian menghasilkan  $TGF\beta$  dan  $IFN\gamma$  yang merangsang pembentukan fibroblas untuk membentuk jaringan kolagen. Hal ini tampak jumlah fibroblas yang banyak pada pulpitis reversibel daripada pulpitis ireversibel. Pada pulpitis ireversibel jumlah fibroblas sedikit, hal ini karena pada pulpitis ireversibel jumlah sel penghasil  $IFN\gamma$  cukup banyak sehingga menyebabkan kerusakan sampai kematian sel fibroblas atau nekrosis (Mooduto, 2000).

Perbedaan IgG antara ketiga kelompok dari hasil penelitian tidak terlalu banyak, karena  $IFN\gamma$  yang tinggi berpengaruh terhadap class switching dari IgG ke IgG1 dan IgG3 (Goldsbey, 2000), sehingga IgG tidak terlalu banyak berbeda, hal ini sesuai pendapat Hussain (1999). IgG merupakan indikator yang diamati dalam penelitian tersebut, karena selain merupakan imunoglobulin utama yang dibentuk oleh rangsangan imunogen juga mempunyai afinitas yang kuat dan mempunyai reseptor Fc terhadap makrofag, serta komplemen.

Hasil penelitian menunjukkan PMN tinggi pada pulpitis ireversibel, hal ini karena adanya infeksi pada jaringan pulpa. Kuman akan diuputi oleh antibodi yaitu IgG dan akan berikatan dengan komplemen yang kemudian akan menarik PMN dan kemudian akan dilepaskan enzim dan terjadi lisis.

Uji perbedaan respons imun pulpitis ireversibel, pulpitis reversibel dan kelompok kontrol secara bersama dengan manova menunjukkan perbedaan yang bermakna (signifikan), hal ini menunjukkan bahwa respons imun pulpitis

ireversibel lebih tinggi daripada respons imun pulpitis reversibel dan kelompok kontrol, terutama oleh karena peran variabel IL-10 dan IFN  $\gamma$  yang tinggi. Demikian pula dengan perbedaan respons imun pulpitis ireversibel dan pulpitis reversibel, serta pulpitis ireversibel dan kelompok kontrol, dengan uji uji variat menunjukkan perbedaan yang bermakna, namun respons imun pulpitis reversibel dan kelompok kontrol (jaringan pulpa normal) tidak bermakna. Hal ini disebabkan peran makrofag dan fibroblas yang dominan yang bersifat protektif mengarah ke proses penyembuhan.

Dari pembacaan pola tampak bahwa IFN  $\gamma$  dan IL-10 cukup tinggi terutama pada pulpitis ireversibel. Hal ini disebabkan karena IL-10 yang dahulu dinyatakan potensi sebagai antiinflamasi dan kuat untuk menghambat sitokin proinflamasi, ternyata berkhasiat sebagai imunostimulator terhadap CD4, CD8 dan NK sel yang menghasilkan peningkatan sekresi IFN $\gamma$ , selain itu IL-10 meningkatkan aktivitas CTL (Law, 2000). Akibat tingginya IFN $\gamma$  dan IL-10 akan menyebabkan kerusakan dari sel dan jaringan sampai nekrosis, seperti tampak pada fibroblas yang sangat rendah.

Seperti yang ditemukan pada hasil analisis yang sesuai dengan kerangka konseptual yaitu tingginya jumlah IFN  $\gamma$  pada pulpitis ireversibel akan mengaktifkan makrofag serta berikatan dengan reseptor IgG, komplemen yang kemudian akan menghasilkan enzim kolagenase dan elastase yang dapat merusak jaringan kolagen lewat reaksi *delayed type hypersensitivity* sehingga memperberat kerusakan jaringan pulpa. Hal ini sesuai dengan pernyataan Kresno (1996) bahwa jumlah limfosit subset Th1 lebih tinggi dari



jumlah limfosit subset Th2, oleh karena itu limfosit subset Th1 berhubungan dengan reaksi DTH. Mekanisme terjadinya reaksi DTH juga karena IFN $\gamma$  yang dilepaskan oleh limfosit subset Th1 yang merupakan MAF (*macrophage activated factor*) akan mengaktifkan makrofag dan bermigrasi ke tempat yang mengalami jejas dan mengelilingi imunogen. Hal tersebut akan menyebabkan terjadi granuloma yang akan menekan jaringan sekitar, sehingga sirkulasi di daerah ini akan terganggu sampai terjadi nekrosis, walaupun proses ini lambat. Kerusakan jaringan merupakan suatu tanda dari peradangan kronik (Cotran, 1999) seperti halnya yang ditemukan pada pemeriksaan histopatologi pada pulpitis ireversibel. Tampak adanya respons inflamasi kronik yang dominan, dan ditemukan juga daerah nekrotik, mikroabses, mikroorganisme bersama limfosit, makrofag dan sel plasma (Grossman, 1988; Ingle, 1994; Lehner, 1995).

Tampak pada pola respons imun yaitu, fibroblas tinggi pada pulpitis reversibel daripada pulpitis ireversibel. Hal ini karena aktifitas makrofag yang tinggi merangsang pembentukan fibroblas, sedangkan pada pulpitis ireversibel fibroblas rendah karena sekresi IFN $\gamma$  yang tinggi dan peran enzim yang menyebabkan kerusakan sel dan jaringan.

### **6.1 Hasil Temuan Penelitian**

Pada penelitian ini diperoleh hasil yaitu pada pulpitis ireversibel dan pulpitis reversibel respons imun tinggi. Selain itu didapatkan adanya perbedaan respons imun antara pulpitis ireversibel dan pulpitis reversibel. Pada pulpitis ireversibel semua variabel respons imun tinggi, yang tampak



menonjol adalah jumlah limfosit penghasil IFN $\gamma$  dan IL-10 yang menyebabkan kerusakan sel , sehingga jumlah fibroblas rendah. Jumlah limfosit penghasil IFN $\gamma$  ini diduga berhubungan dengan reaksi *delayed type hypersensitivity* yang memperparah kerusakan jaringan kolagen, sehingga jumlah limfosit subset Th1 penghasil IFN $\gamma$  yang tinggi dapat dijadikan indikator pulpitis ireversibel.

Pada pulpitis reversibel tampak aktivitas makrofag serta fibroblas tinggi, hal ini dalam rangka pembentukan jaringan kolagen sebagai usaha protektif.

Dari ketiga kelompok yaitu kelompok pulpitis ireversibel pulpitis reversibel dan kelompok jaringan pulpa normal, ditemukan 3 variabel pembeda yang kuat yaitu limfosit penghasil IFN $\gamma$ , IL-10, dan fibroblas.

Berdasarkan hasil analisis dari pembandingan pola respons imun pulpitis, maka dapat dinyatakan bahwa mekanisme imunopatogenesis pulpitis ireversibel dan pulpitis reversibel dapat dijelaskan berdasarkan paradigma imunopatobiologi dengan pola limfosit subset Th1 dan subset Th2.

## 6.2 Kendala Penelitian

Beberapa kelemahan dari penelitian ini yaitu peneliti tidak dapat mengikuti keadaan sejak awal yaitu dalam keadaan pulpa normal menjadi pulpitis yang merupakan penelitian longitudinal, karena kendala waktu. Peneliti tidak mungkin membuat jaringan pulpa yang normal menjadi pulpitis walaupun pada gigi molar ke tiga indikasi cabut, karena hal ini tidak etis.

Penderita sering menolak untuk dilakukan pengambilan darah untuk mengetahui apakah penderita mengidap penyakit sistemik atau tidak dengan pemeriksaan laboratorium, sebelum dilakukan pencabutan gigi, walaupun dalam seleksi sampel telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kendala lain dari penelitian ini yaitu unit analisis jaringan pulpa sangat kecil, sehingga apabila potongan jaringan tidak memenuhi syarat atau tidak mencukupi untuk pengecatan semua variabel maka peneliti harus mengulangi pengambilan sampel baru lagi.



## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 KESIMPULAN

Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan :

1. Ada perbedaan respons imun pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel berdasarkan pola limfosit subset Th1 dan Th2.
2. Mekanisme imunopatobiogenesis pulpitis reversibel dan pulpitis ireversibel dapat dijelaskan berdasarkan pola limfosit subset Th1 dan Th2.
3. Dari pembacaan pola respons imun ternyata pulpitis ireversibel terjadi karena limfosit subset Th1 penghasil IFN $\gamma$  yang tinggi, dan dampak dari limfosit subset Th2 penghasil IL-10 yang tinggi pula sehingga dapat memicu limfosit subset Th1 menghasilkan IFN $\gamma$ . IFN $\gamma$  dan IL-10 yang tinggi tersebut merangsang makrofag melepaskan enzim kolagenase yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan kolagen dan sel yang dicerminkan oleh fibrosis yang rendah lewat reaksi DTH.
4. Pada Pulpitis reversibel terjadi juga kerusakan karena peran dari IL-10 dan IFN $\gamma$ , namun tidak separah pada pulpitis ireversibel karena ada usaha perbaikan dan regenerasi. IFN $\gamma$  yang dihasilkan oleh limfosit Tc akan mengaktifkan makrofag

- melepaskan  $TGF\beta$  yang merangsang pembentukan fibroblas untuk menghasilkan kolagen, hal ini menunjukkan usaha protektif
- 5 Jumlah limfosit subset  $Th1$  penghasil  $IFN\gamma$  yang tinggi dan jumlah fibroblas yang rendah dapat dijadikan sebagai indikator pulpitis ireversibel.

## 7.2 SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka diajukan saran sebagai berikut:  
Perlu penelitian lebih lanjut tentang respons imun pulpitis khususnya pulpitis reversibel yang bersifat protektif dengan mengamati variabel lain yaitu  $TGF\beta$  dan limfosit subset  $Th3$ .

## DAFTAR PUSTAKA

- Akbar S, 1991 . Perkembangan endodontologi dan gambaran sistem pelayanan endodontik di Indonesia. Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar Tetap dalam Ilmu konservasi gigi, FKG Universitas Indonesia, Jakarta.
- Baratawidjaja KG, 1996. Imunologi Dasar. Edisi ke 3, Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hlm. 3-14, 27-28, 30-32, 38-75, 90-93.
- Bellanti J A, 1993. Imunologi II: (Penterjemah: Wahab, S) Cet. I, Yogyakarta: Universitas Gajah Mada Press, hlm. 223-232.
- Bradley LM, Dalton k, Croft M, 1996 . A direct role for IFN  $\gamma$  in regulation of Th1 cell development, *The Journal of Immunology* (157) : pp 1350-1358.
- Brannstrom M, 1986. The Hydrodynamic Theory of Dentinal Pain: Sensation in Preparations, Caries, and the Dentinal Crack Syndrome, *J Endod*, (12): pp 453-457.
- Chang CM, 1998. Thrombin-Induced DNA Synthesis of Cultured Human Dental Pulp Cells is Dependent on its Proteolytic Activity and Modulated by Prostaglandin E<sub>2</sub>, *J Endod* (24) : pp 709-713.
- Chang. C.M, 1999. Thrombin Activates the Growth, Cell Cycle Kinetics, and Clustering of Human Dental Pulp Cells, *J. Endod* (25): pp 118-121
- Cho.CH, Lee.BK, Kwek EM, Kim JD, 1999 . Monophosphoryl lipid A (MPL) upregulates major histocompatibility complex (MHC) class I



expression by increasing interferon - gamma (IFN-gamma ). *Yonsei Med J.* (1) : pp 20-25.

Chusida A. 1997. **Pemahaman persarafan gigi-gigi beserta jaringan pendukungnya sebagai penunjang keberhasilan anestesi lokal**, Surabaya : *Majalah Kedokteran Gigi*, (30) : hlm 91-96.

Clemens MJ, 1991 *Cytokines*. Oxford. Bios Scien Publ . pp 1-10.

Cohen S, Burns RC, 1994 *Pathways of the pulp*, 6<sup>th</sup> ed. St Louis. Missouri, Mosby : pp 297-329.

Constantinides P, 1994. *General Pathobiology*. 5<sup>th</sup> ed. New York, Appleton & Lange, pp 175-180.

Cotran. RS, Kumar V, Collins T, 1999. *Pathologic basis of disease*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia London : W.B. Saunders Co. pp : 1-18 32-50, 51-89.

Daniel W, 1987. *Biostatistics A Foundation for Analysis in the Health Sciences*. 4<sup>th</sup> ed. New York : John Wiley & Sons: pp 152-154

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1994 *Profil Kesehatan Gigi dan Mulut di Indonesia pada Pelita V*. Jakarta, hlm. 9-12.

Dolby. AE, Walker DM and Matthews N, 1981: *Introduction to Oral Immunology*. Kent : Edward Arnold Ltd pp 32-33

Euler G, Miller, Hutter, Alessandro. 1998. *Interleukin- 6 in Neutrophils from Peripheral Blood and Inflammatory Periapical Tissues* *J Endod.*(24),7. pp 480-484.

Ford P, 1997. *Harty's Endodontics in Clinical Practice*. 4<sup>th</sup> ed. Oxford Reed Educational and Professional Publishing Ltd : pp 37-41

- Glass G, Hopkins K, 1984. *Statistical Methods in Education And Psychology*, 2<sup>nd</sup> ed, New York. Allyn and Bacon Inc, pp 176 – 178.
- Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, 2000. *Kuby Immunology* , 4<sup>th</sup> ed, New York, W H, Freeman and Co: pp 351-355, 365-369
- Goodies H, Saeki, 1997. Identification of Bradykinin, Substance P, and Neurokinin A in Human Dental Pulp. *J. Endod.* (23) : pp 201-204.
- Grossman LJ, Oliet S. and Delrio CE, 1988. *Endodontic Practice*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, London : Lea & Febiger: pp 26-61, 93-100.
- Guyton AC, Hall JE, 1996. *Textbook of medical physiology : Gastrointestinal physiology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders Co. pp. 569 - 571.
- Hahn CI, Falkler WA and Siegel MA, 1989 . A Study of T and B Cells in Pulp Pathosis. *J. Endod.* (15) : pp 20-26.
- Hahn CI, Falkler WA, 1992. Antibody in Normal and Diseased Pulps Reactive With Microorganism Isolated from Deep Caries *J. Endod.* (18) : 28-31.
- Hamblin SA, 1993. *Cytokines and Cytokine Receptors*. Oxford : IRL Press: pp 1-5, 14-18, 21-53.
- Hashioka K. Suzuki, Yoshida, Nakane, Honba, Nakamura, 1994. Relationship between clinical symptoms and enzyme-producing bacteria isolated from infected root canals. *J. Endod.* (20), pp 75-79.
- Hill RB. LaVi MF, 1980. *Principle of Pathobiology*. 3<sup>rd</sup> ed, New York – Oxford : Oxford University Press: pp 3-10.

- Hosoya S and Matsushima K, 1997. Stimulation of Interleukin- 1 $\beta$  Production of Human Dental Pulp Cells by Porphyromonas Endodontalis Lipopolysaccharide, J. Endod. (23) : pp 39-42.
- Hosoya S, Ohbayashi, Matsushima, Takeuchi, Yamazaki, Shibata, and Abiko 1998 . Stimulatory Effect of Interleukin - 6 on Plasminogen Activator Activity from Human Dental Pulp Cells, J Endod. (24): pp 331-334.
- Hussain.R, Kifayet A, Dojki M, Dockrell, 1989. Selective correlation of interferon gama, tumour necrosis factor alpa and granulocyte-macrophage colony stimulating factor with immunoglobulin G1 and immunoglobulin G3 subclass antibody in Leprosy, Immunology (2): pp 238-243.
- Ingle JI and Bakland, 1994 . Endodontics. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia London, Lea & Febiger: pp 419-427.
- Izumi T, Kobayashi, Okamura, and Sakai, 1995. Immunohistochemical Study on The Immunocompetent Cells of The Pulp in Human Non Carious and Carious Teeth. Archs Oral Biol, (40) . pp 609-613.
- Indrayana, 1997. Cytokines Net Surabaya, Graha Masyarakat Ilmiah Kedokteran Fakultas Kedokteran Unair, hlm. 6.
- Jawetz. E, Melnick J, Adelberg E, 1982. Review of Medical Microbiology, ed ke 14, Jakarta. Large Medical Publication, Edisi bahasa Indonesia, CV EGC, hlm 7-25, 314-317.
- Kresno SB. 1996. Imunologi : Diagnosis dan Prosedur Laboratorium. Edisi ke 3. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia : hlm. 3-58, 65-90

- Kuo M L, Lamster and Hasselgren. 1998. Host Mediators in Endodontic Exudates I. Indicators of Inflammation and Humoral Immunity. *J Endod.* (24). 598-605.
- Law. FN, Paykrt D, Hack CE, KurinotoM, van Deventer SJ, van der Poll T, 2000. Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia, *J Immunol*, 165 (5); 2783-9.
- Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA : *Buku Ajar Histologi* .1996, cetakan ke VI. Penerjemah: Staf. Ahli Histologi F.K.U.I., Penyunting : Jan Tambayong, dr., Sagito Wonodireksi. dr., M.S., hlm 106-113.
- Lehner, T., 1995. *Imunologi Pada Penyakit Mulut* (Penerjemah Farida,R dan Suryadhana) Edisi ke 3, Jakarta . EGC : hlm 61-88, 161-165
- Lester.MR, Hofer, Gately, Trumble, and Leung, 1995 . Down regulating effects of IL-4 and IL-10 on the IFN  $\gamma$  response in atopic dermatitis, *The American Association of Immunologists*. pp 284-290.
- Malagnino VA, Gambarini GL, Trafletti C, 1992 Immunological phenomena in pulp periapical lesions, *Minerva Stomatol.* (42) : pp 11. 483-489.
- Matsumo A, 1998, An Immunohistochemical Study of the Behavior of Cells Expressing Interleukin- 1 $\alpha$  and Interleukin - 1 $\beta$  within Experimentally Induced Periapical Lesions in Rats *J Endod.* (24) . pp 811-816
- Meeusen E, Premier and Brandon 1996. Tissue specific migration of lymphocytes a key role for Th1 and Th2 cells *Immunology Today*, (17) pp 36-39.
- Miyauchi M, Takata, Ito, Ogawa, Kobayashi, Nikot, Ijunn, 1995. Immunohistochemical Demonstrations of Prostaglandins E2, F2 $\alpha$ , and

- 6-Keto Prostaglandins F<sub>1α</sub> in Rat Dental Pulp With Experimentally Induced Inflammation. *J. Endod.*, (22):pp 600-602.
- Mooduto L, 2000 Ekspresi IFN $\gamma$  dan IL-10 pada pulpitis ireversibel. Surabaya, ceramah pada Kongres Nasional Patobiologi 1, hlm. 48.
- Mosmann T and Sad S, 1996 . The expanding universe of T cell subsets. Th1, Th2 and more, *Imunology today.* (17): pp 17-22.
- Nagaoka. S, Miyazaki Y, Liu HJ, Iwanoto Y, Kitano M, and Kawagoe M 1995. Bacterial Invasion into Dentinal Tubulus of Human Vital and Nonvital Teeth, *J. Endod.*, (21), pp 70-73.
- Nakane A, Yoshida T, Nakata K, Horiba N, Nakamura H. 1995 . Effect of Lipopolysaccharides on Human Dental Pulp Cells. *J. Endod.* (21): pp 128-130.
- Nakanishi T, Matsuo T, and Ebisu S. 1995. Quantitative Analysis of Immunoglobulin and Inflammatory Factors in Human Pulpal Blood from Exposed Pulp. *J. Endod.*, (21): pp 131-135.
- Ninomiya J, Nakanishi, Takemoto, Higashi, Ogawa, Kawaguchi, Yoshino, Hirakawa, Shiba, Hino F, Shibata, Hino T. 1997. Cellular Immuno Competen of Infected Root Canal Contents in Pathogenesis of Periapical Lesions, *J Endod* (23), 4, pp 213-216
- Nissan R, Segal, Pashiey, Stevens, Trowbridge 1995 Ability of bacterial endotoxin to diffuse through human dentin. *J. Endod.*, (21) : pp 62-64
- Notoatmodjo S 1993 . Metodologi Penelitian Kesehatan, Cetakan I, Jakarta : Rineka Cipta, hlm 141-151.



- Peakman M, Vergani D, 1997. *Basic and Clinical Immunology*, First published, Churchill Livingstone, pp 143 - 146
- Pretolani M. and Goldman M, 1997. IL - 10 a potential therapy for allergic inflammation. *Immunology Today*, (18): pp 277-279.
- Pudjirahardjo WJ, Poernomo H, Machfoed MH, 1993. *Metode Penelitian Dan Statistik Terapan*, Surabaya : Airlangga University Press: hlm 9-73.
- Putra ST, Suharto, Soewandoyo E, 1997. *Patofisiologi Kedokteran*, Surabaya : Graha Masyarakat Ilmiah Kedokteran (GRAMIK) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, hlm. 1-3.
- Putra ST, 2000. Peran Paradigma dan Konsep Patobiologi Terhadap Perkembangan IPTEK Kedokteran Era Milenium, Surabaya. Ceramah pada Kongres Nasional Patobiologi I. hlm. 6.
- Rakich D, 1999. Effect of Dentin Bonding Agents on the Secretion of Inflammatory Mediators from Macrophages *J Endod*, (25). 2: pp 114-117.
- Rauchberger CR, Scott, Mc Clanahan, Pederson, Turner, Kaminski, 1994. Comparison of human polymorphonuclear neutrophil elastase, polymorphonuclear neutrophil cathepsin-G, and  $\alpha$ 2- macroglobulin levels in healthy and inflamed dental pulps. *J. of Endod*. (20) : pp 546-549.
- Rauchberger CR, Bailey, JC and Coctaucho CJ. 1997 Detection of Human IL-2 in Normal and Inflamed Dental Pulp. *J. of Endod* (23) pp 366-370.

- Rensburg J, 1995. *Oral Biology*, Germany. Quintessence Publ Co.Inc: pp 317-321.
- Robbins SL and Kumar 1994 . *Pathologic Basis of Disease*. 5<sup>th</sup>. ed, London Toronto, W.B. Saunders Co, pp 51-53, 63- 68, 75-79.
- Robbins dan Kumar, 1995. *Buku Ajar Patologi I*, edisi 4, Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC, Alih bahasa Staf Pengajar Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, editor dr Jonatan Oswari, hlm. 1- 56, 141-160.
- Roitt, I. and Lehner T, 1980. *Immunology of Oral Disease*, Boston, Blackwell Scientific Publ ; pp 363-367.
- Roitt I., Brostoff J. and Male D. 1996 . *Immunology*. 4<sup>th</sup>. ed, London, The C.V. Mosby Co: pp 25-25.7 .
- Romagnani S. 1996 . *Short Analytical Review TH1 and TH2 in Human Diseases*. *Clinical Immunology and Immunopathology*. (80): pp 225-229.
- Romagnani S. 1997. *The TH1 / TH2 paradigm*. *Immunology Today*, (18): pp 263-266
- Rosner B. 1988. *Fundamental of Biostatistics*. 2<sup>nd</sup> Boston, Duxbury Press, pp 211
- Roth G, and Calmes R, 1981. *Oral Biology*, New York, CV Mosby Co, pp 90-119.
- Seltzer S and Bender IB. 1984. *The Dental Pulp*. 3<sup>th</sup> ed, Philadelphia London, J.B. Lippincott Co. pp 64-70-100.105-122, 131-167.

- Sessle B, 1986. Recent Developments in Pain Research: Central Mechanisms of Orofacial Pain and Its Control, *J Endod* (12) 10: pp 435-440
- Seymour GJ. and Gemmell E, 1998 . Cytokine profile of cells extracted from humans with periodontal diseases, *J Dent Res.* (77): pp 16-25.
- Sharma S, 1996. *Applied Multivariate Techniques*. New York, John Wiley & Sons Inc, pp 237-238, 250-255.
- Sigal L H, Ron Y, 1994 . *Immunology and Inflammation. Basic Mechanisms and Clinical Consequences,* New York, Mc Grow Hill Inc. pp 359-370, 379-382.
- Slots J, and Taubman, 1992 . *Contemporary Oral Microbiology and Immunology*. St Louis Missouri, CV Mosby Co. pp 69-77, 555-560.
- Stites DP, Terr AL, Parslow TG, 1997 . *Basic and Clinical Immunology*, 9<sup>th</sup> ed, London, Appleton and Lange, pp 137-1150
- Subowo . 1993 . *Imunobiologi* , Bandung, Penerbit Angkasa : hlm. 39-44, 151-154, 187-200, 219-220, 229-231.
- Sudiana. IK, 1991. *Tekhnik Praktis Untuk Jahngan Set*. edisi pertama, Jembrana Negara Bali : CV Dharma Shandi
- Sunariani J. 1996 . *Mekanisme Transportasi Zat pada gigi non Vital* J. *Endod*. hlm 1-5
- Sunanani J. 1999. *Peran Kortisol pada Rasa Nyeri Pulpitis*, Jakarta, Seminar Forum Ilmiah FKG-Trisakti.
- Suryohudoyo P, 2000. *Kapita Selektta ILMU KEDOKTERAN MOLEKULER*. cetakan pertama, Jakarta, CV INFOMEDIKA , hlm. 1-10. 31-47

- Tamura M, Nagaoko, and Kawagoe, 1998 . Interleukin 1  $\alpha$  Stimulates Interstitial Collagenase Gene Expression in Human Dental Pulp Fibroblast, *J. Endod.* (22), pp 240-243
- Toyosawa S, Xian H.B, Ohnishi A, Yamauchi S, and Ijuhin N. 1997. Immunohistochemical Study of Immunocompetent Cells in Lipopolysachande-Induced Pulpitis of Rat Molar. *Dent. in Japan.* (33): pp 15-18.
- Trowbridge H. 1986. Review of Dental Pain – Histology and Physiology. *J Endod* (12), 10, pp 445-450.
- Walton RE, and Torabinejad M. 1998. Prinsip dan Praktek Ilmu Endodonsi (Penterjemah: Sumawinata, N.). Edisi ke 2 Jakarta, EGC, hlm. 10. 41-52
- Weine FS. 1989. *Endodontic Therapy* 3<sup>th</sup>. ed, London, The CV Mosby Co: pp 66-92, 111-125.
- Widodo T, 1997. Analisis Perubahan Immunopathologic Pada Pulpitis Reversibel dan Irreversibel untuk Memperbaiki Diagnosis atas Dasar Immunopathogenesis Pulpitis. Disertasi. Pps - Unair. Surabaya.
- Widodo T. 1998 Pembuatan sediaan mikroskopik jaringan pulpa, naskah ceramah ilmiah FKG Unair, hlm. 1-18.
- Widodo T. 2000 . Perubahan imunopatologik pada pulpitis. Surabaya. Ceramah pada Kongres Nasional Patobiologi I hlm 18

Lampiran 1  
Pengujian Homogenitas

## Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
ALBUMIN	ireversibel	10	4.3430	1.6264	.5143
	reversibel	10	4.9520	.5905	.1887
	kontrol	10	4.4530	1.7109	.5410
	Total	30	4.5827	1.3821	.2523
ALURAT	ireversibel	10	8.5100	1.4114	.4463
	reversibel	10	4.7900	1.5645	.4947
	kontrol	10	14.7000	32.1118	10.1546
	Total	30	8.6667	18.4590	3.3701
BUN	ireversibel	10	10.7700	2.7734	.8770
	reversibel	10	9.7000	2.4111	.7625
	kontrol	10	9.8400	2.3032	.7263
	Total	30	10.1060	2.4647	.4500
ERITROSI	ireversibel	10	4800000.0	434613.484	137436.85
	reversibel	10	5000000.0	616496.581	258198.89
	kontrol	10	4600000.0	326598.632	103279.58
	Total	30	4800000.0	571145.250	104275.38
GULADR	ireversibel	10	100.8000	15.7917	4.9938
	reversibel	10	90.8700	32.8433	10.3860
	kontrol	10	118.4000	31.3659	9.9188
	Total	30	103.2900	29.1872	5.3268
KOLESTR	ireversibel	10	174.5900	34.0074	10.7541
	reversibel	9	185.3333	29.8371	9.9457
	kontrol	9	196.4444	24.6379	8.2126
	Total	28	185.0357	30.2269	5.7123
KREATIN	ireversibel	10	.8740	.2549	.0808
	reversibel	10	.8280	.1749	.0553
	kontrol	10	2.1470	4.1657	1.3173
	Total	30	1.2823	2.4088	.4398
LEO	ireversibel	10	8.4000	4.9933	1.5790
	reversibel	9	6.5556	1.0138	.3379
	kontrol	10	4.3500	.9733	.3078
	Total	29	6.4310	3.3983	.6311
LEKOSIT	ireversibel	10	2.94E+09	3.961E+09	1.25E+09
	reversibel	10	6250.5800	2694.6971	852.1320
	kontrol	10	5690.8600	2202.8083	696.5885
	Total	30	9.60E+08	2.819E+09	4.78E+08
LMFO	ireversibel	10	58.9000	3.9285	1.2423
	reversibel	10	58.1000	3.0350	.9597
	kontrol	10	57.7000	4.6916	1.4836
	Total	30	57.5667	3.8389	.7009



## Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
MONOCIT	irreversible	10	4.7000	1.1595	.3667
	reversible	10	4.7000	1.3375	.4230
	kontrol	10	4.7000	1.1595	.3667
	Total	30	4.7000	1.1788	.2152
SEGMENT	irreversible	10	35.5000	5.4212	1.7143
	reversible	10	34.1000	3.9847	1.2601
	kontrol	10	31.2200	10.9997	3.4775
	Total	30	33.6067	7.4068	1.3523
SGOT	irreversible	10	20.8000	4.3512	1.3760
	reversible	10	20.9000	8.7617	2.7707
	kontrol	10	19.1000	6.0818	1.9232
	Total	30	20.2000	6.4669	1.1807
SGPT	irreversible	10	22.7000	13.6874	4.3263
	reversible	10	25.5000	13.5175	4.2748
	kontrol	10	19.1000	7.7237	2.4424
	Total	30	22.4333	11.8518	2.1638
STAF	irreversible	10	2.9000	.3182	1.000E-01
	reversible	10	3.0000	1.0541	.3333
	kontrol	10	2.9000	1.1972	.3788
	Total	30	2.9333	.9072	.1858

## Descriptives

		95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
		Lower Bound	Upper Bound		
ALBUMIN	irreversibel	3.1795	5.5065	.77	8.19
	reversibel	4.5298	5.3744	3.58	5.84
	kontrol	3.2291	5.8769	1.10	7.30
	Total	4.0666	5.0987	.77	7.30
ALURAF	irreversibel	5.5003	7.5197	5.00	8.90
	reversibel	3.8708	5.9092	2.80	7.60
	kontrol	-8.2714	37.8714	1.00	108.00
	Total	1.7740	15.5594	1.00	108.00
BUN	irreversibel	8.7940	12.7620	8.00	18.00
	reversibel	7.9752	11.4248	7.00	15.50
	kontrol	8.1924	11.4876	6.40	12.40
	Total	9.1857	11.0263	6.40	18.00
ERITROSI	irreversibel	4489096.24	5110903.76	4500000	5800000
	reversibel	4415913.53	5584088.47	3500000	8200000
	kontrol	4386385.41	4833834.59	4300000	5200000
	Total	4586730.88	5013269.14	3500000	6200000
GULA6R	irreversibel	89.3033	111.8967	72.00	122.00
	reversibel	67.3753	114.3647	8.70	128.00
	kontrol	95.9622	140.8378	92.00	200.00
	Total	92.3913	114.1887	8.70	200.00
KOLESTR	irreversibel	150.1728	198.8274	131.00	233.00
	reversibel	182.3985	208.2681	153.00	233.00
	kontrol	177.5064	215.3828	167.00	241.00
	Total	173.3149	196.7565	131.00	241.00
KREATIN	irreversibel	.6917	1.0563	.42	1.20
	reversibel	.7009	.9511	.58	1.09
	kontrol	-.8330	5.1270	.55	14.00
	Total	.3829	2.1818	.42	14.00
LEO	irreversibel	4.8280	11.9720	4.00	19.00
	reversibel	5.7763	7.3348	5.00	8.00
	kontrol	3.6538	5.0462	3.00	6.00
	Total	5.1384	7.7237	3.00	19.00
LEKOSIT	irreversibel	106293583	5.774E+09	4800.00	9.20E+09
	reversibel	4322.9098	8178.2502	5.80	9800.00
	kontrol	4115.0673	7268.8527	8.50	8200.00
	Total	2221882.37	1.858E+09	5.80	9.20E+09
LIMFO	irreversibel	54.0897	59.7103	48.00	60.00
	reversibel	55.9288	60.2712	54.00	65.00
	kontrol	54.3438	61.0562	45.00	61.00
	Total	56.1332	59.0001	45.00	65.00

## Descriptives

		95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
		Lower Bound	Upper Bound		
MONOCIT	irreversibel	3.8705	5.5295	2.00	8.00
	reversibel	3.7432	5.8568	2.00	7.00
	kontrol	3.8705	5.5295	3.00	7.00
	Total	4.2598	5.1402	2.00	7.00
SEGMENT	irreversibel	31.8219	39.3781	31.00	50.00
	reversibel	31.2495	36.9505	25.00	40.00
	kontrol	23.3534	39.0866	3.20	48.00
	Total	30.8409	38.3724	3.20	50.00
SGOT	irreversibel	17.4673	23.7127	13.00	27.00
	reversibel	14.6323	27.1677	5.00	33.00
	kontrol	14.7493	23.4507	14.00	34.00
	Total	17.7652	22.6148	5.00	34.00
SGPT	irreversibel	12.9086	32.4914	10.00	54.00
	reversibel	15.8302	35.1698	7.00	55.00
	kontrol	13.5748	24.8252	10.00	37.00
	Total	18.0079	26.8588	7.00	55.00
STAF	irreversibel	2.6738	3.1262	2.00	3.00
	reversibel	2.2459	3.7541	1.00	5.00
	kontrol	2.0436	3.7584	1.00	4.00
	Total	2.5946	3.2721	1.00	5.00

## Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
ALBUMIN	2.468	2	27	.720
AURAT	1.393	2	27	.302
BUN	.413	2	27	.666
ERITROSI	2.846	2	27	.078
GULAOR	.466	2	27	.632
KOLESTR	.548	2	25	.585
KREATIN	1.325	2	27	.302
LED	1.184	2	26	.421
LEKOSIT	1.854	2	27	.287
LIMFO	.197	2	27	.822
MONOCIT	.082	2	27	.922
SEGMENT	.704	2	27	.504
SGOT	2.023	2	27	.152
SGPT	1.492	2	27	.243
STAF	2.545	2	27	.051

## ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
ALBUMIN	Between Groups	2.107	2	1.053	.534	.593
	Within Groups	53.289	27	1.974		
	Total	55.395	29			
AURAT	Between Groups	560.809	2	280.404	.812	.454
	Within Groups	9320.458	27	345.202		
	Total	9881.267	29			
BUN	Between Groups	6.872	2	3.436	.548	.584
	Within Groups	189.292	27	6.270		
	Total	196.163	29			
ERITROSI	Between Groups	8.000E+11	2	4.000E+11	1.247	.303
	Within Groups	8.660E+12	27	3.207E+11		
	Total	9.460E+12	29			
GULADR	Between Groups	3888.046	2	1944.023	2.529	.088
	Within Groups	20806.821	27	770.827		
	Total	24694.867	29			
KOLESTR	Between Groups	2282.242	2	1141.121	1.274	.297
	Within Groups	22388.722	25	895.469		
	Total	24670.964	27			
KREATIN	Between Groups	11.226	2	5.613	.965	.394
	Within Groups	157.040	27	5.816		
	Total	168.266	29			
LED	Between Groups	82.215	2	41.107	4.432	.022
	Within Groups	241.147	28	8.275		
	Total	323.362	28			
LEKOSIT	Between Groups	5.782E+19	2	2.891E+19	5.508	.010
	Within Groups	1.412E+20	27	5.231E+18		
	Total	1.990E+20	29			
LIMFO	Between Groups	7.467	2	3.733	.240	.788
	Within Groups	419.900	27	15.552		
	Total	427.367	29			
MONOCIT	Between Groups	.000	2	.000	.000	1.000
	Within Groups	40.300	27	1.493		
	Total	40.300	29			
SEGMENT	Between Groups	95.243	2	47.621	.850	.435
	Within Groups	1495.756	27	55.398		
	Total	1590.999	29			
SGOT	Between Groups	18.600	2	9.300	.210	.812
	Within Groups	1194.200	27	44.230		
	Total	1212.800	29			
SGPT	Between Groups	205.867	2	102.933	.719	.497
	Within Groups	3867.500	27	143.241		
	Total	4073.367	29			

## ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
STAF	Between Groups	5.567E-02	2	3.333E-02	.038	.903
	Within Groups	23.800	27	.881		
	Total	23.867	29			





## Lampiran 2. Uji Normalitas Kolmogorov Smirnov

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		FIBR	IFN-Gama	IgG	IL 10
N		30	30	30	30
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	144.7333	6.9000	1.1667	2.5000
	Std. Deviation	98.0338	6.0078	1.1769	2.2245
Most Extreme Differences	Absolute	.185	.257	.256	.183
	Positive	.165	.257	.256	.183
	Negative	-.118	-.125	-.181	-.131
Kolmogorov-Smirnov Z		.904	1.410	1.404	1.004
Asymp. Sig. (2-tailed)		.388	.054	.054	.266

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		IL 2	IL 4	MO	PMN
N		30	30	30	30
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	3.5000	1.2867	37.4000	11.8333
	Std. Deviation	2.2245	1.2015	26.1621	14.4725
Most Extreme Differences	Absolute	.211	.321	.160	.207
	Positive	.211	.321	.180	.206
	Negative	-.131	-.179	-.114	-.207
Kolmogorov-Smirnov Z		1.156	1.548	.879	1.133
Asymp. Sig. (2-tailed)		.138	.136	.423	.154

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## Descriptives

			N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
FibA	Kelompok Penelitian	Irreversibel	10	93.7000	50.9052	16.0977
		Reversibel	10	124.6000	50.6339	16.0182
		Kontrol	10	215.9000	129.7643	41.0351
		Total	30	144.7333	58.0337	17.8984
IFN-Gama	Kelompok Penelitian	Irreversibel	10	14.6000	3.1693	1.0022
		Reversibel	10	3.3000	1.7670	.5588
		Kontrol	10	2.8000	2.0440	.6464
		Total	30	6.9000	6.0078	1.0989
IgG	Kelompok Penelitian	Irreversibel	10	1.8000	1.6865	.5333
		Reversibel	10	1.0000	.6667	.2108
		Kontrol	10	.7000	.6749	.2134
		Total	30	1.1667	1.1769	.2149
IL_10	Kelompok Penelitian	Irreversibel	10	5.0000	1.8257	.5774
		Reversibel	10	1.6000	1.1738	.3712
		Kontrol	10	.9000	.7379	.2333
		Total	30	2.5000	2.2245	.4081
IL_2	Kelompok Penelitian	Irreversibel	10	5.2000	2.7406	.8667
		Reversibel	10	3.0000	1.3333	.4216
		Kontrol	10	2.3000	1.2517	.3958
		Total	30	3.5000	2.2245	.4061
IL_4	Kelompok Penelitian	Irreversibel	10	2.1000	1.5239	.4819
		Reversibel	10	.9000	.8756	.2759
		Kontrol	10	.8000	.6325	.2000
		Total	30	1.2667	1.2015	.2194
MG	Kelompok Penelitian	Irreversibel	10	34.3000	14.2910	4.5192
		Reversibel	10	54.2000	36.8293	11.6465
		Kontrol	10	23.7000	10.5835	3.3468
		Total	30	37.4000	26.1621	4.7785
PMN	Kelompok Penelitian	Irreversibel	10	18.4000	19.1845	6.0667
		Reversibel	10	12.5000	12.6951	4.0146
		Kontrol	10	4.6000	6.2574	1.9788
		Total	30	11.8333	14.4725	2.6423

## Descriptives

			95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
			Lower Bound	Upper Bound		
FIBR	Kelompok Penelitian	Irreversibel	57.2848	130.1154	29.00	170.00
		Reversibel	88.3644	160.8356	70.00	237.00
		Kontrol	123.0723	308.7277	58.00	534.00
		Total	108.1269	181.3397	29.00	534.00
IFN-Gama	Kelompok Penelitian	Irreversibel	12.3328	18.8872	10.00	20.00
		Reversibel	2.0360	4.5640	.00	5.00
		Kontrol	1.3378	4.2822	.00	6.00
		Total	4.6567	9.1433	.00	20.00
IgG	Kelompok Penelitian	Irreversibel	.5935	3.0065	.00	5.00
		Reversibel	.5231	1.4769	.00	2.00
		Kontrol	.2172	1.1828	.00	2.00
		Total	.7272	1.6061	.00	5.00
IL_10	Kelompok Penelitian	Irreversibel	3.6939	8.3061	3.00	8.00
		Reversibel	.7803	2.4397	.00	3.00
		Kontrol	.3722	1.4278	.00	2.00
		Total	1.6694	3.3306	.00	8.00
IL_2	Kelompok Penelitian	Irreversibel	3.2395	7.1605	1.00	10.00
		Reversibel	2.0462	3.9538	1.00	5.00
		Kontrol	1.4046	3.1854	1.00	4.00
		Total	2.6694	4.3306	1.00	10.00
IL_4	Kelompok Penelitian	Irreversibel	1.0099	3.1901	.00	5.00
		Reversibel	.2736	1.5264	.00	3.00
		Kontrol	.3476	1.2524	.00	2.00
		Total	.8180	1.7153	.00	5.00
MQ	Kelompok Penelitian	Irreversibel	24.0768	44.5232	5.00	52.00
		Reversibel	27.8539	80.5461	10.00	117.00
		Kontrol	16.1290	31.2710	12.00	45.00
		Total	27.6309	47.1691	5.00	117.00
PMN	Kelompok Penelitian	Irreversibel	4.6763	32.1237	.00	62.00
		Reversibel	3.4184	21.5816	.00	36.00
		Kontrol	1.237	9.0763	.00	20.00
		Total	9.4292	17.2375	.00	62.00

### Lampiran 3. Uji Perbedaan Respons Imun Dengan Manova General Linear Model

#### Between-Subjects Factors

	Value Label	N
Kelompok Penelitian	1.00	10
	2.00	10
	3.00	10

#### Descriptive Statistics

	Kelompok Penelitian	Mean	Std. Deviation	N
FIBR	Irreversibel	93.7000	50.9052	10
	Reversibel	124.6000	50.6539	10
	Kontrol	215.9000	128.7643	10
	Total	144.7333	98.0337	30
IFN-Gama	Irreversibel	14.6000	3.1593	10
	Reversibel	3.3000	1.7670	10
	Kontrol	2.8000	2.0440	10
	Total	6.9000	6.0078	30
IgG	Irreversibel	1.6000	1.6865	10
	Reversibel	1.0000	.6667	10
	Kontrol	.7000	.6749	10
	Total	1.1557	1.1769	30
IL_10	Irreversibel	5.0000	1.8257	10
	Reversibel	1.6000	1.1738	10
	Kontrol	.9000	.7379	10
	Total	2.5000	2.2245	30
IL_2	Irreversibel	5.2000	2.7406	10
	Reversibel	3.0000	1.3333	10
	Kontrol	2.3000	1.2517	10
	Total	3.5000	2.2245	30
IL_4	Irreversibel	2.1000	1.5232	10
	Reversibel	.9000	.8750	10
	Kontrol	.8000	.6329	10
	Total	1.2567	1.2015	30
MO	Irreversibel	34.3000	14.2910	10
	Reversibel	54.2000	36.8293	10
	Kontrol	23.7000	10.5835	10
	Total	37.4000	26.1621	30
PMN	Irreversibel	18.4000	19.1045	10
	Reversibel	12.5000	12.6651	10
	Kontrol	4.6000	5.2574	10
	Total	11.8333	14.4725	30



Multivariate Tests<sup>d</sup>

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.974	95.249 <sup>b</sup>	8.000	20.000	.000
	Wilks' Lambda	.028	95.249 <sup>b</sup>	8.000	20.000	.000
	Hotelling's Trace	38.099	95.249 <sup>b</sup>	8.000	20.000	.000
	Roy's Largest Root	38.099	95.249 <sup>b</sup>	8.000	20.000	.000
KELOMPOK	Pillai's Trace	1.270	4.567	18.000	42.000	.000
	Wilks' Lambda	.042	9.785 <sup>b</sup>	16.000	40.000	.000
	Hotelling's Trace	15.570	18.490	18.000	38.000	.000
	Roy's Largest Root	15.073	39.586 <sup>c</sup>	8.000	21.000	.000



Multivariate Tests<sup>d</sup>

Effect		Noncent. Parameter	Observed Power <sup>a</sup>
Intercept	Pillai's Trace	781.989	1.000
	Wilks' Lambda	781.989	1.000
	Hotelling's Trace	781.989	1.000
	Roy's Largest Root	781.989	1.000
KELOMPOK	Pillai's Trace	73.066	1.000
	Wilks' Lambda	156.238	1.000
	Hotelling's Trace	285.837	1.000
	Roy's Largest Root	318.531	1.000

a. Computed using alpha = .05

b. Exact statistic

c. The statistic is an upper bound on F (that yields a lower bound on the significance level).

d. Design: Intercept+KELOMPOK

## Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model <sup>a</sup>	FIBR	80744.457 <sup>b</sup>	2	40372.233	5.506	.010
	IFN-Gama	890.600 <sup>c</sup>	2	445.300	77.022	.000
	IgG	8.487 <sup>d</sup>	2	3.233	2.591	.094
	IL_10	96.200 <sup>e</sup>	2	48.100	27.457	.000
	IL_2	45.800 <sup>f</sup>	2	22.900	6.329	.006
	IL_4	10.467 <sup>g</sup>	2	5.233	4.500	.021
	MO	4795.400 <sup>h</sup>	2	2397.700	4.300	.024
	PMN	958.867 <sup>i</sup>	2	479.433	2.531	.098
Intercept	FIBR	628432.1	1	628432.1	85.711	.000
	IFN-Gama	1428.300	1	1428.300	247.047	.000
	IgG	40.833	1	40.833	32.715	.000
	IL_10	187.500	1	187.500	107.030	.000
	IL_2	367.500	1	367.500	101.561	.000
	IL_4	48.133	1	48.133	41.389	.000
	MO	41982.800	1	41982.800	75.263	.000
	PMN	4200.833	1	4200.833	22.173	.000
KELOMPOK	FIBR	80744.467	2	40372.233	5.506	.010
	IFN-Gama	890.600	2	445.300	77.022	.000
	IgG	8.467	2	3.233	2.591	.094
	IL_10	96.200	2	48.100	27.457	.000
	IL_2	45.800	2	22.900	6.329	.006
	IL_4	10.467	2	5.233	4.500	.021
	MO	4795.400	2	2397.700	4.300	.024
	PMN	958.867	2	479.433	2.531	.098
Error	FIBR	197963.4	27	7331.975		
	IFN-Gama	159.100	27	5.893		
	IgG	33.700	27	1.248		
	IL_10	47.300	27	1.752		
	IL_2	97.700	27	3.581		
	IL_4	31.400	27	1.163		
	MO	15053.800	27	557.548		
	PMN	5115.300	27	189.455		
Total	FIBR	907140.0	30			
	IFN-Gama	2475.000	30			
	IgG	81.000	30			
	IL_10	331.000	30			
	IL_2	511.000	30			
	IL_4	80.000	30			
	MO	51812.000	30			
	PMN	10275.000	30			

**Tests of Between-Subjects Effects**

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Total	FIBR	278707.9	29			
	IFN-Gamma	1046.700	29			
	IgG	40.167	29			
	IL_10	143.500	29			
	IL_2	143.500	29			
	IL_4	41.867	29			
	MO	19849.200	29			
	PMN	6074.167	29			



## Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Noncent. Parameter	Observed Power <sup>a</sup>
Corrected Model	FIBR	11.013	.809
	IFN-Gama	154.044	1.000
	IgG	5.181	.472
	IL_10	54.913	1.000
	IL_2	12.657	.862
	IL_4	9.000	.720
	MO	8.601	.699
	PMN	5.061	.463
Intercept	FIBR	85.711	1.000
	IFN-Gama	247.047	1.000
	IgG	32.715	1.000
	IL_10	107.030	1.000
	IL_2	101.561	1.000
	IL_4	41.389	1.000
	MO	75.263	1.000
	PMN	22.173	.995
KELOMPOK	FIBR	11.013	.809
	IFN-Gama	154.044	1.000
	IgG	5.181	.472
	IL_10	54.913	1.000
	IL_2	12.657	.862
	IL_4	9.000	.720
	MO	8.601	.699
	PMN	5.061	.463
Error	FIBR		
	IFN-Gama		
	IgG		
	IL_10		
	IL_2		
	IL_4		
	MO		
	PMN		
Total	FIBR		
	IFN-Gama		
	IgG		
	IL_10		
	IL_2		
	IL_4		
	MO		
	PMN		

## Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Noncentr. Parameter	Observed Power
Corrected Total	FIBR		
	IFN-Gama		
	%G		
	IL_10		
	IL_2		
	IL_4		
	MO PMN		

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .290 (Adjusted R Squared = .237)

c. R Squared = .851 (Adjusted R Squared = .840)

d. R Squared = .161 (Adjusted R Squared = .099)

e. R Squared = .670 (Adjusted R Squared = .640)

f. R Squared = .319 (Adjusted R Squared = .269)

g. R Squared = .250 (Adjusted R Squared = .194)

h. R Squared = .242 (Adjusted R Squared = .185)

i. R Squared = .158 (Adjusted R Squared = .095)

## Estimated Marginal Means

## Kelompok Penelitian



## Estimates

Dependent	Kelompok	Mean	Std. Error
FIBR	Reversibel	93.7000	27.078
	Reversibel	124.6000	27.078
	Kontrol	215.9000	27.078
IFN-Gama	Irreversibel	14.6000	.760
	Reversibel	3.3000	.760
	Kontrol	2.8000	.760
IgG	Irreversibel	1.8000	.353
	Reversibel	1.0000	.353
	Kontrol	.7000	.353
IL_10	Irreversibel	5.0000	.419
	Reversibel	1.8000	.419
	Kontrol	.9000	.419
IL_2	Irreversibel	5.2000	.602
	Reversibel	3.0000	.602
	Kontrol	2.3000	.602
IL_4	Irreversibel	2.1000	.341
	Reversibel	.9000	.341
	Kontrol	.8000	.341
MO	Irreversibel	34.3000	7.487
	Reversibel	54.2000	7.487
	Kontrol	23.7000	7.487
PMN	Irreversibel	18.4000	4.353
	Reversibel	12.5000	4.353
	Kontrol	4.8000	4.353

## Pairwise Comparisons

Dependent Variable	(i) Kelompok Penelitian	(j) Kelompok Penelitian	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
FIBR	Irreversibel	Reversibel	-.309000*	38.294	.427	-128.643	66.843
		Kontrol	-122.2000*	38.294	.004	-219.943	-24.457
	Reversibel	Kontrol	-91.3000*	38.294	.024	-189.043	6.443
		Reversibel	30.9000	38.294	.427	-66.843	128.643
	Kontrol	Reversibel	91.3000*	38.294	.024	-6.443	189.043
		Irreversibel	122.2000*	38.294	.004	24.457	-219.943
IFN-Gama	Irreversibel	Reversibel	11.3000*	1.075	.000	8.555	14.045
		Kontrol	11.8000*	1.075	.000	9.055	14.545
	Reversibel	Kontrol	.5000	1.075	.646	-2.245	3.245
		Irreversibel	-11.3000*	1.075	.000	-14.045	-8.555
	Kontrol	Reversibel	-.5000	1.075	.646	-3.245	2.245
		Irreversibel	-11.8000*	1.075	.000	-14.545	-9.055

## Pairwise Comparisons

Dependent Variable	(I) Kelompok Penelitian	(J) Kelompok Penelitian	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
pG	Reversibel	Reversibel	.8000*	.500	.12*	-.475	2.075
		Kontrol	1.1000*	.500	.036	-.175	2.375
	Kontrol	Reversibel	-.3000	.500	.553	-.975	1.575
		Reversibel	-.8000	.500	.121	-2.075	.475
P_10	Reversibel	Reversibel	3.4000*	.592	.000	1.889	4.911
		Kontrol	4.1000*	.592	.000	2.589	5.611
	Kontrol	Reversibel	-.7000	.592	.247	-.811	2.211
		Reversibel	-3.4000*	.592	.000	-4.911	-1.889
P_2	Reversibel	Reversibel	2.2000*	.851	.015	2.560E-02	4.371
		Kontrol	2.9000*	.851	.002	.729	5.071
	Kontrol	Reversibel	-.7000	.851	.418	-.147*	2.571
		Reversibel	-2.2000*	.851	.015	-4.371	-2.86E-02
P_4	Reversibel	Reversibel	1.2000*	.482	.019	-3.10E-02	2.431
		Kontrol	1.3000*	.482	.012	6.900E-02	2.531
	Kontrol	Reversibel	-.1000	.482	.837	-.1131	1.131*
		Reversibel	-1.2000*	.482	.019	-2.431	3.100E-02
P_11	Reversibel	Reversibel	19.9000*	10.560	.070	46.853	7.053
		Kontrol	10.6000	10.560	.324	-16.353	37.553
	Kontrol	Reversibel	30.5000*	10.560	.008	3.547	57.453
		Reversibel	19.9000	10.560	.070	-7.053	46.853
P_12	Reversibel	Reversibel	13.8000*	6.156	.033	-9.812	21.612
		Kontrol	7.9000	6.156	.210	-7.912	23.512
	Kontrol	Reversibel	-7.9000	6.156	.210	-23.612	7.812
		Reversibel	-13.8000*	6.156	.033	-29.512	1.912

Based on estimated marginal means

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

## Multivariate Tests

	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Noncent. Parameter	Observed Power <sup>a</sup>
Pillai's Trace	1.270	4.567	16.000	42.000	.000	73.066	1.000
Wilks' Lambda	.042	9.765 <sup>b</sup>	16.000	40.000	.000	156.238	1.000
Hotelling's Trace	15.570	19.490	16.000	38.000	.000	295.837	1.000
Roy's largest root	15.073	39.566 <sup>c</sup>	8.000	21.000	.000	316.531	1.000

Each  $F$  tests the multivariate effect of Kelompok Penelitian. These tests are based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

- a. Computed using alpha = .05
- b. Exact statistic
- c. The statistic is an upper bound on  $F$  that yields a lower bound on the significance level.

## Univariate Tests

Dependent Variable	Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
FIBR	Contrast	80744.467	2	40372.233	5.506	.010
	Error	197963.4	27	7331.978		
IFN- $\gamma$	Contrast	890.900	2	445.300	77.022	.000
	Error	156.100	27	5.781		
IgG	Contrast	5.487	2	2.743	2.591	.094
	Error	33.700	27	1.248		
IL-10	Contrast	95.200	2	48.100	27.457	.000
	Error	47.300	27	1.752		
IL-2	Contrast	45.900	2	22.950	5.329	.006
	Error	97.700	27	3.619		
IL-3	Contrast	10.467	2	5.233	4.500	.021
	Error	31.400	27	1.163		
NO	Contrast	4795.400	2	2397.700	4.300	.024
	Error	15053.600	27	557.548		
PNI	Contrast	958.867	2	479.433	2.531	.099
	Error	5115.300	27	189.456		

## Univariate Tests

Dependent Variable	Source	Noncent. Parameter	Observed Power <sup>a</sup>
FIBR	Contrast	11.013	.809
	Error		
IFN-Gama	Contrast	154.044	1.000
	Error		
IgG	Contrast	5.181	.472
	Error		
IL_10	Contrast	54.913	1.000
	Error		
IL_2	Contrast	12.657	.862
	Error		
IL_4	Contrast	9.000	.720
	Error		
MO	Contrast	8.601	.699
	Error		
PMN	Contrast	5.061	.463
	Error		

Each F tests the simple effects of Kelompok Penelitian within each level combination of the other effects shown. These tests are based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

a. Computed using alpha = .05

## Post Hoc Tests

## Kelompok Penelitian

## Multiple Comparisons

## LSD

Dependent Variable	(I) Kelompok Penelitian	(J) Kelompok Penelitian	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
FIBR	Ireversibel	Reversibel	-30.9000*	38.294	.427	-109.4719	47.6719
		Kontrol	-122.2000*	38.294	.004	-200.7719	-43.6281
	Reversibel	Ireversibel	30.9000	38.294	.427	-47.6719	109.4719
		Kontrol	91.3000*	38.294	.024	-169.8719	-12.7281
Kontrol	Ireversibel	122.2000*	38.294	.004	43.6281	200.7719	
	Reversibel	91.3000*	38.294	.024	12.7281	169.8719	
IFN-Gama	Ireversibel	Reversibel	11.3000*	1.075	.000	9.0936	13.5064
		Kontrol	11.8000*	1.075	.000	9.5936	14.0064



## Multiple Comparisons

LSD

Dependent Variable	(i) Kelompok Penelitian	(j) Kelompok Penelitian	Mean Difference (i-j)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
IFN- $\gamma$	Reversibel	Irreversibel	-1.3000*	1.075	.000	-13.5064	-9.0936
		Kontrol	.5000	1.075	.646	-1.7064	2.7064
	Kontrol	Irreversibel	-1.8000*	1.075	.000	-14.0064	-9.5936
		Reversibel	.5000	1.075	.646	-2.7064	1.7064
IgG	Irreversibel	Reversibel	.8000	.500	.121	-.2252	1.8252
		Kontrol	1.1000*	.500	.036	7.48E-02	2.1252
	Reversibel	Irreversibel	-.8000	.500	.121	-1.8252	.2252
		Kontrol	.3000	.500	.553	-.7252	1.3252
	Kontrol	Irreversibel	-1.1000*	.500	.036	-2.1252	-.748E-02
		Reversibel	-.3000	.500	.553	-1.3252	.7252
IL-1 $\beta$	Irreversibel	Reversibel	3.4000*	.592	.000	2.1855	4.5145
		Kontrol	4.1000*	.592	.000	2.8855	5.3145
	Reversibel	Irreversibel	-3.4000*	.592	.000	-4.8145	-2.1855
		Kontrol	.7000	.592	.247	-.5145	1.9145
	Kontrol	Irreversibel	-4.1000*	.592	.000	-5.3145	-2.8855
		Reversibel	-.7000	.592	.247	-1.9145	.5145
IL-2	Irreversibel	Reversibel	2.2000*	.851	.015	.4545	3.9455
		Kontrol	2.9000*	.851	.002	1.1545	4.6455
	Reversibel	Irreversibel	-2.2000*	.851	.015	-3.9455	-.4545
		Kontrol	.7000	.851	.418	-1.0455	2.4455
	Kontrol	Irreversibel	-2.9000*	.851	.002	-4.6455	-1.1545
		Reversibel	-.7000	.851	.418	-2.4455	1.0455
L-4	Irreversibel	Reversibel	.2000*	.482	.019	.2104	2.1896
		Kontrol	1.3000*	.482	.012	.3104	2.2896
	Reversibel	Irreversibel	-.2000*	.482	.019	-.21896	-.2104
		Kontrol	1.000E-01	.482	.837	-.2896	1.0896
	Kontrol	Irreversibel	-.3000*	.482	.012	-2.2896	-.3104
		Reversibel	-.300E-01	.482	.837	-1.0896	.8596
MO	Irreversibel	Reversibel	-19.9000	10.560	.070	-41.5669	1.7569
		Kontrol	10.5000	10.560	.324	-11.0669	32.2569
	Reversibel	Irreversibel	19.9000	10.560	.070	-1.7669	41.5669
		Kontrol	30.5000*	10.560	.008	8.8331	52.1669
	Kontrol	Irreversibel	-10.6000	10.560	.324	-32.2669	11.0669
		Reversibel	-30.5000*	10.560	.008	-52.1669	-8.8331
PMN	Irreversibel	Reversibel	5.9000	6.156	.346	-6.7302	18.5302
		Kontrol	13.8000*	6.156	.033	1.1698	26.4302
	Reversibel	Irreversibel	-5.9000	6.156	.346	-18.5302	6.7302
		Kontrol	7.9000	6.156	.210	-4.7302	20.5302
	Kontrol	Irreversibel	-13.8000*	6.156	.033	-26.4302	-1.1698
		Reversibel	-7.9000	6.156	.210	-20.5302	4.7302

Based on observed means. The error term is Error.

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



## General Linear Model

### Between-Subjects Factors

	Value	Label	N
Kelompok Penelitian	1 00	Irreversibel	10
	2 00	Reversibel	10

### Multivariate Tests<sup>a</sup>

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.984	82.936 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Wilks' Lambda	.018	82.936 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Hotelling's Trace	60.317	82.936 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Roy's Largest Root	60.317	82.936 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
GROUP1	Pillai's Trace	.945	23.515 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Wilks' Lambda	.055	23.515 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Hotelling's Trace	17.102	23.515 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Roy's Largest Root	17.102	23.515 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000

Multivariate Tests<sup>a</sup>

Effect		Noncent Parameter	Observed Power <sup>b</sup>
Intercept	Pillai's Trace	663.491	1.000
	Wilks' Lambda	663.491	1.000
	Hotelling's Trace	663.491	1.000
	Roy's Largest Root	663.491	1.000
GROUP <sup>c</sup>	Pillai's Trace	188.119	1.000
	Wilks' Lambda	188.119	1.000
	Hotelling's Trace	188.119	1.000
	Roy's Largest Root	188.119	1.000

<sup>a</sup> Computed using alpha = .05

<sup>b</sup> Exact statistic

<sup>c</sup> Design: Intercept+GROUP1

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	FIBR	4774.050 <sup>b</sup>	1	4774.050	1.851	.190
	IFN-Gama	638.450 <sup>c</sup>	1	638.450	.98980	.000
	IgG	3.200 <sup>d</sup>	1	3.200	.1946	.180
	IL_10	57.800 <sup>e</sup>	1	57.800	24.538	.000
	IL_2	24.200 <sup>f</sup>	1	24.200	5.211	.035
	IL_4	7.200 <sup>g</sup>	1	7.200	4.662	.045
	MO	1980.050 <sup>h</sup>	1	1980.050	2.537	.129
	PMN	174.050 <sup>i</sup>	1	174.050	.658	.428
Intercept	FIBR	238274.5	1	238274.5	92.405	.000
	IFN-Gama	1602.050	1	1602.050	243.349	.000
	IgG	39.200	1	39.200	20.838	.000
	IL_10	217.800	1	217.800	92.462	.000
	IL_2	336.200	1	336.200	72.388	.000
	IL_4	45.000	1	45.000	29.137	.000
	MO	39181.250	1	39181.250	50.186	.000
	PMN	4774.050	1	4774.050	19.042	.000
GROUP1	FIBR	4774.050	1	4774.050	1.851	.190
	IFN-Gama	638.450	1	638.450	.98980	.000
	IgG	3.200	1	3.200	.1946	.180
	IL_10	57.800	1	57.800	24.538	.000
	IL_2	24.200	1	24.200	5.211	.035
	IL_4	7.200	1	7.200	4.662	.045
	MO	1980.050	1	1980.050	2.537	.129
	PMN	174.050	1	174.050	.658	.428
Error	FIBR	26414.500	18	2578.583		
	IFN-Gama	118.500	18	6.583		
	IgG	29.600	18	1.644		
	IL_10	42.400	18	2.356		
	IL_2	83.600	18	4.644		
	IL_4	27.600	18	1.544		
	MO	14045.700	18	780.317		
	PMN	4752.900	18	264.506		
Total	FIBR	289463.0	20			
	IFN-Gama	2359.000	20			
	IgG	72.800	20			
	IL_10	318.000	20			
	IL_2	444.000	20			
	IL_4	40.000	20			
	MO	55187.000	20			
	PMN	9711.000	20			

## Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Total	FIBR	51188.550	19			
	IFN-Gama	758.950	19			
	IgG	32.800	19			
	IL_10	100.200	19			
	IL_2	107.800	19			
	IL_4	35.000	19			
	MO	18025.750	19			
	PMN	4936.950	19			



Tests of Between-Subjects Effects eclif

Source	Dependent Variable	Noncent Parameter	Observed Power <sup>a</sup>
Corrected Model	FIBR	1.851	.252
	IFN-Gama	98.980	1.000
	IgG	1.948	.262
	IL_10	24.538	.987
	IL_2	5.211	.579
	IL_4	4.662	.533
	MO	2.537	.328
	PMN	.658	.120
Intercept	FIBR	92.405	1.000
	IFN-Gama	243.349	1.000
	IgG	23.838	.998
	IL_10	92.462	1.000
	IL_2	72.389	1.000
	IL_4	28.137	.999
	MO	50.188	1.000
	PMN	18.042	.980
GROUP1	FIBR	1.851	.252
	IFN-Gama	98.980	1.000
	IgG	1.948	.262
	IL_10	24.538	.987
	IL_2	5.211	.579
	IL_4	4.662	.533
	MO	2.537	.328
	PMN	.658	.120
Error	FIBR		
	IFN-Gama		
	IgG		
	IL_10		
	IL_2		
	IL_4		
	MO		
	PMN		
Total	FIBR		
	IFN-Gama		
	IgG		
	IL_10		
	IL_2		
	IL_4		
	MO		
	PMN		



## Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Noncent. Parameter	Observed Power <sup>a</sup>
Corrected Total	FIBR		
	IFN-Gama		
	IgG		
	IL_10		
	IL_2		
	IL_4		
	MO		
	PMN		

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .093 (Adjusted R Squared = .043)

c. R Squared = .843 (Adjusted R Squared = .835)

d. R Squared = .098 (Adjusted R Squared = .047)

e. R Squared = .577 (Adjusted R Squared = .553)

f. R Squared = .224 (Adjusted R Squared = .181)

g. R Squared = .205 (Adjusted R Squared = .162)

h. R Squared = .124 (Adjusted R Squared = .075)

i. R Squared = .035 (Adjusted R Squared = -.018)



## General Linear Model

## Between-Subjects Factors

	Value	Value Label	N
Kelompok Penelitian	1 00	Reversibel	10
	3 00	Kontrol	10

Multivariate Tests<sup>a</sup>

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.986	93.878 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Wilks' Lambda	.014	93.878 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Hotelling's Trace	68.275	93.878 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Roy's Largest Root	68.275	93.878 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
GROUP2	Pillai's Trace	.945	24.245 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Wilks' Lambda	.054	24.245 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Hotelling's Trace	17.632	24.245 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Roy's Largest Root	17.632	24.245 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000

**Multivariate Tests<sup>c</sup>**

Effect		Noncent Parameter	Observed Power <sup>a</sup>
Intercept	Pillai's Trace	751.024	1.000
	Wilks' Lambda	751.024	1.000
	Hotelling's Trace	751.024	1.000
	Roy's Largest Root	751.024	1.000
GROUP2	Pillai's Trace	193.957	1.000
	Wilks' Lambda	193.957	1.000
	Hotelling's Trace	193.957	1.000
	Roy's Largest Root	193.957	1.000

a. Computed using alpha = .05

b. Exact statistic

c. Design: Intercept\*GROUP2

## Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model <sup>a</sup>	FIBR	74664.200 <sup>b</sup>	1	74664.200	7.585	.013
	IFN-Gama	696.200 <sup>c</sup>	1	696.200	97.903	.000
	IgG	6.050 <sup>d</sup>	1	6.050	3.667	.072
	IL_10	84.050 <sup>e</sup>	1	84.050	43.350	.000
	IL_2	42.050 <sup>f</sup>	1	42.050	9.264	.007
	IL_4	8.450 <sup>g</sup>	1	8.450	6.208	.023
	MO	561.800 <sup>h</sup>	1	561.800	3.553	.076
	PMN	952.200 <sup>i</sup>	1	952.200	4.677	.044
Intercept	FIBR	479260.8	1	479260.8	49.332	.000
	IFN-Gama	1513.800	1	1513.800	212.878	.000
	IgG	31.250	1	31.250	18.939	.000
	IL_10	174.050	1	174.050	88.768	.000
	IL_2	281.250	1	281.250	61.965	.000
	IL_4	42.050	1	42.050	30.894	.000
	MO	16820.000	1	16820.000	106.373	.000
	PMN	2645.000	1	2645.000	12.991	.002
GROUP2	FIBR	74664.200	1	74664.200	7.685	.013
	IFN-Gama	696.200	1	696.200	97.903	.000
	IgG	6.050	1	6.050	3.667	.072
	IL_10	84.050	1	84.050	43.350	.000
	IL_2	42.050	1	42.050	9.264	.007
	IL_4	8.450	1	8.450	6.208	.023
	MO	561.800	1	561.800	3.553	.076
	PMN	952.200	1	952.200	4.677	.044
Error	FIBR	174871.0	18	9715.056		
	IFN-Gama	128.000	18	7.111		
	IgG	29.700	18	1.650		
	IL_10	34.900	18	1.939		
	IL_2	81.700	18	4.539		
	IL_4	24.500	18	1.361		
	MO	2949.200	18	163.822		
	PMN	3654.800	18	203.044		
Total	FIBR	729796.0	20			
	IFN-Gama	2338.000	20			
	IgG	67.000	20			
	IL_10	293.000	20			
	IL_2	405.000	20			
	IL_4	75.000	20			
	MO	20229.000	20			
	PMN	7252.000	20			

## Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Total	F19R	249535.2	19			
	IFN-Gama	824.200	19			
	IgG	35.750	19			
	I <sub>1</sub> 10	118.950	19			
	I <sub>1</sub> 2	123.750	19			
	I <sub>1</sub> 4	32.950	19			
	MO	3408.000	19			
	PMN	4617.000	19			





**Tests of Between-Subjects Effects**

Source	Dependent Variable	Noncent. Parameter	Observed Power <sup>a</sup>
Corrected Model	FIBR	7.885	.746
	IFN-Gama	97.803	1.000
	IgG	3.867	.441
	IL_10	43.350	1.000
	IL_2	9.284	.821
	IL_4	8.208	.654
	MO	3.553	.430
	PMN	4.677	.535
Intercept	FIBR	49.332	1.000
	IFN-Gama	212.878	1.000
	IgG	18.939	.984
	IL_10	88.768	1.000
	IL_2	81.965	1.000
	IL_4	30.894	.998
	MO	108.373	1.000
	PMN	12.991	.928
GROUP2	FIBR	7.885	.746
	IFN-Gama	97.903	1.000
	IgG	3.867	.441
	IL_10	43.350	1.000
	IL_2	9.284	.821
	IL_4	8.208	.654
	MO	3.553	.430
	PMN	4.677	.535
Error	FIBR		
	IFN-Gama		
	IgG		
	IL_10		
	IL_2		
	IL_4		
	MO		
	PMN		
Total	FIBR		
	IFN-Gama		
	IgG		
	IL_10		
	IL_2		
	IL_4		
	MO		
	PMN		

Tests of Between-Subjects Effects<sup>a</sup>

Source	Dependent Variable	Noncent Parameter	Observed Power <sup>b</sup>
Corrected Total <sup>c</sup>	FIBR		
	rFN-Gama		
	IgG		
	IL_1C		
	L_2		
	IL_4		
	MO		
	PMN		

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .299 (Adjusted R Squared = .260)

c. R Squared = .845 (Adjusted R Squared = .836)

d. R Squared = .188 (Adjusted R Squared = .123)

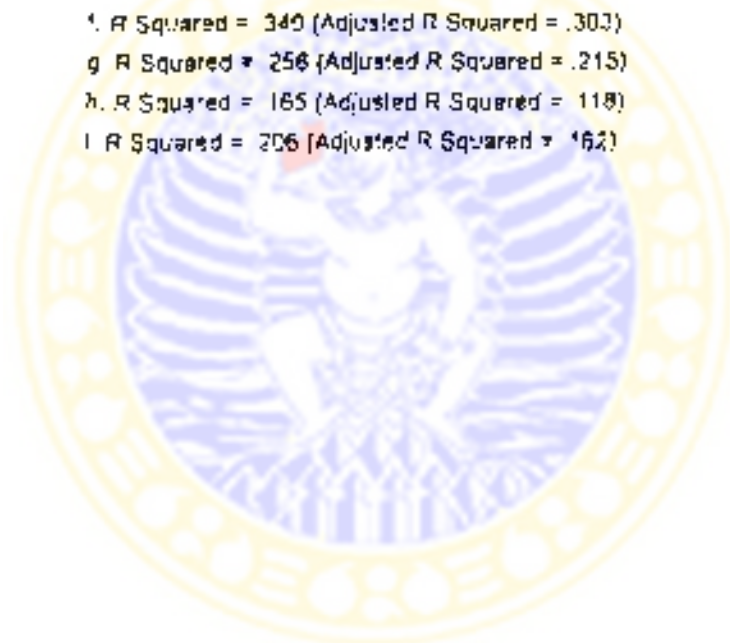
e. R Squared = .707 (Adjusted R Squared = .690)

f. R Squared = .349 (Adjusted R Squared = .303)

g. R Squared = .256 (Adjusted R Squared = .215)

h. R Squared = .165 (Adjusted R Squared = .118)

i. R Squared = .206 (Adjusted R Squared = .162)



## General Linear Model

## Between-Subjects Factors

		Value Label	N
kelompok Penelitian	2.00	Reversibel	10
	3.00	Kontrol	10

Multivariate Tests<sup>a</sup>

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	.958	31.178 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Wilks' Lambda	.042	31.178 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Hotelling's Trace	22.675	31.178 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
	Roy's Largest Root	22.675	31.178 <sup>b</sup>	8.000	11.000	.000
GROUP	Pillai's Trace	.555	1.717 <sup>a</sup>	8.000	11.000	.200
	Wilks' Lambda	.445	1.717 <sup>a</sup>	8.000	11.000	.200
	Hotelling's Trace	1.249	1.717 <sup>a</sup>	8.000	11.000	.200
	Roy's Largest Root	1.249	1.717 <sup>a</sup>	8.000	11.000	.200

Multivariate Tests<sup>a</sup>

Effect		Noncent. Parameter	Observed Power <sup>b</sup>
Intercept	Pillai's Trace	249.427	1.000
	Wilks' Lambda	249.427	1.000
	Hotelling's Trace	249.427	1.000
	Roy's Largest Root	249.427	1.000
GROUP3	Pillai's Trace	13.739	.454
	Wilks' Lambda	13.739	.454
	Hotelling's Trace	13.739	.454
	Roy's Largest Root	13.739	.454

a. Computed using alpha = .05

b. Exact statistic

c. Design: Intercept+GROUP3

## Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model <sup>a</sup>	FIBR	41678.450 <sup>b</sup>	1	41678.450	4.296	.053
	IFN-Gama	1.250 <sup>c</sup>	1	1.250	.342	.566
	IgG	.450 <sup>d</sup>	1	.450	1.000	.331
	IL_10	2.450 <sup>e</sup>	1	2.450	2.548	.128
	IL_2	2.450 <sup>f</sup>	1	2.450	1.465	.242
	IL_4	5.000E-02 <sup>g</sup>	1	5.000E-02	.086	.773
	MO	4651.250 <sup>h</sup>	1	4651.250	6.335	.022
	PMN	312.050 <sup>i</sup>	1	312.050	3.115	.095
Intercept	FIBR	579701.3	1	579701.3	59.748	.000
	IFN-Gama	186.050	1	186.050	50.973	.000
	IgG	14.450	1	14.450	32.111	.000
	IL_10	31.250	1	31.250	32.514	.000
	IL_2	140.450	1	140.450	83.980	.000
	IL_4	14.450	1	14.450	24.771	.000
	MO	30342.050	1	30342.050	41.328	.000
	PMN	1462.050	1	1462.050	14.597	.001
GROUP3	FIBR	41678.450	1	41678.450	4.298	.053
	IFN-Gama	1.250	1	1.250	.342	.566
	IgG	.450	1	.450	1.000	.331
	IL_10	2.450	1	2.450	2.548	.128
	IL_2	2.450	1	2.450	1.465	.242
	IL_4	5.000E-02	1	5.000E-02	.086	.773
	MO	4651.250	1	4651.250	6.335	.022
	PMN	312.050	1	312.050	3.115	.095
Error	FIBR	174641.3	18	9702.294		
	IFN-Gama	65.700	18	3.650		
	IgG	8.100	18	.450		
	IL_10	17.300	18	.961		
	IL_2	30.100	18	1.672		
	IL_4	10.500	18	.583		
	MO	13215.700	18	734.206		
	PMN	1802.900	18	100.161		
Total	FIBR	796021.0	20			
	IFN-Gama	253.000	20			
	IgG	23.000	20			
	IL_10	51.000	20			
	IL_2	173.000	20			
	IL_4	25.000	20			
	MO	48209.000	20			
	PMN	3577.000	20			



## Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Total	FIBR	2183.198	19			
	IFN-Gamma	86.950	19			
	IgG	8.550	19			
	IL_10	19.750	19			
	IL_2	32.550	19			
	IL_4	10.550	19			
	MO	17886.950	19			
	PMN	2114.950	19			



## Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Noncent. Parameter	Observed Power*
Corrected Model	FIBR	4.298	.501
	IFN-Gama	.342	.086
	IgG	1.000	.157
	IL_10	2.549	.327
	IL_2	1.465	.209
	IL_4	.086	.058
	MO	6.335	.663
	PMN	3.115	.386
Intercept	FIBR	59.748	1.000
	IFN-Gama	50.973	1.000
	IgG	32.111	1.000
	IL_10	32.514	1.000
	IL_2	83.960	1.000
	IL_4	24.771	.997
	MO	41.328	1.000
	PMN	14.597	.951
GROUP3	FIBR	4.298	.501
	IFN-Gama	.342	.086
	IgG	1.000	.157
	IL_10	2.549	.327
	IL_2	1.465	.209
	IL_4	.086	.058
	MO	6.335	.663
	PMN	3.115	.386
Error	FIBR		
	IFN-Gama		
	IgG		
	IL_10		
	IL_2		
	IL_4		
	MO		
	PMN		
Total	FIBR		
	IFN-Gama		
	IgG		
	IL_10		
	IL_2		
	IL_4		
	MO		
	PMN		

## Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Noncent. Parameter	Observed Power <sup>a</sup>
Corrected Total	FIBR		
	IFN-Gama		
	IgG		
	IL_10		
	IL_2		
	IL_6		
	MO		
	PMN		

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .193 (Adjusted R Squared = .148)

c. R Squared = .019 (Adjusted R Squared = -.036)

d. R Squared = .053 (Adjusted R Squared = .000)

e. R Squared = .124 (Adjusted R Squared = .075)

f. R Squared = .073 (Adjusted R Squared = .024)

g. R Squared = .005 (Adjusted R Squared = -.051)

h. R Squared = .260 (Adjusted R Squared = .219)

i. R Squared = .148 (Adjusted R Squared = .100)



## Lampiran 4. Analisis Diskriminan Untuk Identifikasi Variabel Pembeda

```

disc group group(1,3)/VAR LOG IL2 IFNG IL4 IL10 PMF NO F13P
/mt rad/PSHO.1/PLUT=0.1/ma all/stat all.

```

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

On groups defined by GROUP

30 (unweighted) cases were processed.  
 0 of these were excluded from the analysis.  
 30 (unweighted) cases will be used in the analysis.

Number of Cases by Group

GROUP	Number of Cases		Label
	Unweighted	Weighted	
1	10	10.0	IPEV
2	10	10.0	MEV
3	10	10.0	CONTROL
Total	30	30.0	

Wilks' Lambda (W-statistic) and univariate F-ratios  
 with 2 and 27 degrees of freedom

Variable	Wilks' Lambda	F	Significance
LOG	.83709	2.571	.0935
IL2	.68084	6.327	.0056
IFNG	.11914	77.02	.0000
IL4	.91616	3.041	.0841
IL10	.52367	27.46	.0000
PMF	.64714	2.551	.0985
NO	.73845	4.300	.0237
F13P	.71027	5.506	.0077





----- Variables not in the analysis after step 1 -----

Variable	Tolerance	Minimum Tolerance	Signif. of F to enter	Rao's V
REV	.7977861	.7977861	.7531	
IC2	.7982263	.7982263	.5727	
IL4	.7948360	.7948360	.0266	175.7886
IL10	.8613127	.8613127	.0002	221.5267
IFN	.7977862	.7977862	.4342	
MD	.7985344	.7985344	.9258	163.1952
IFN	.7987278	.7987278	.0875	160.5913

F statistics and significances between pairs of groups after step 1  
 Each F statistic has 1 and 27.0 degrees of freedom.

Group	1	2
	REV	REV
2 REV	110.43	
	.0000	
3 CONTROL	120.42	.21621
	.0000	.6457

.....

At step 2, IL10 was included in the analysis.

	Degrees of Freedom	Signif. Between Groups
Wills' Lambda	.07627	2 2 27.0
Equivalent F	24.9117	4 27.0 .0000
Rao's V	221.5267	4 .0000 (APPROX.)

----- Variables in the analysis after step 2 -----

Variable	Tolerance	Signif. of F to remove	Rao's V
IFN	.7961329	.0000	
IL10	.8613127	.0002	

----- Variables not in the analysis after step 2 -----

Variable	Tolerance	Minimum Tolerance	Signif. of F to enter	Rao's V
REV	.7572407	.8265290	.7915	
IL7	.7593137	.8196817	.2717	
IL4	.7906926	.7770727	.1201	
IFN	.7416079	.823908	.7023	
MD	.7721125	.8568867	.0347	52.4090
IFN	.771670	.9241679	.0917	327.6455



Summary Table

Step	Action	Var	Wilks		Change				
Entered	Removed	In	Lambda	Sig.	Step 1	Sig.	in 2	Sig.	Label
1	IP16	1	.54914	.0000	154.04356	.0000	154.04356	.0000	✓
2	IL10	2	.07427	.0000	375.52687	.0000	167.41351	.0000	
3	F130	3	.06136	.0000	377.66325	.0000	167.12933	.0001	

Classification Function Coefficients  
(Fisher's Linear Discriminant Functions)

GROUP =	1	2	3	
	IP16	IP1	CONTROL	✓
IP16	5.520290	.8776183	.7217011	
IL10	5.298640	5.317365	.4107070	
F130	.7179715E-02	.1333426E-01	.2957970E-01	
Constant1	-40.80555	-4.604831	-5.569038	

Canonical Discriminant Functions

Function	Eigenvalue	Percent of Variance	Cumulative Percent	Canonical Correlation		Function	Wilks' Lambda	Chi-Squared	D.F.	Significance
				0	1					
1	12.56040	98.25	98.25	.7818482		0	.7613610	72.566	6	.0000
2	.21790	1.75	100.00	.4244912		1	.0099072	3.689	7	.0156

\* marks the 2 canonical discriminant functions remaining in the analysis.

Standardized Canonical Discriminant Function Coefficients

	FUNC. 1	FUNC. 2
IP16	.75515	.34796
IL10	.80146	-.21551
F130	-.29064	.76212

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

In groups defined by GROUP

Analysis number 2  
 Direct method: All variables passing the tolerance test are entered.  
 Minimum Tolerance Level..... .00100

Canonical Discriminant Functions

Maximum number of functions..... 2  
 Minimum cumulative percent of variance... 100.00  
 Maximum significance of Wilks' Lambda.... 1.0000

Prior probability for each group is .33333

Classification Function Coefficients  
 (Fisher's Linear Discriminant Functions)

GROUP =	1	2	3
	REV	REV	CONTROL
EGG	-.530004	-.6737487	-.7817484
IL2	1.564110	.9093882	.3155612
IFNG	4.521877	1.253773	1.095654
IL4	3.795846	1.179941	1.446147
IL10	6.457411	1.777393	1.070528
IFN	-.2412722E-01	.9455908E-07	.1588550E-01
IFN	.7132783E-01	.1212048	.7179794E-01
IFN	.2127178E-01	.2183779E-01	.3753676E-01
(constant)	-.97.53170	-11.01917	-9.282275

Canonical Discriminant Functions

Function	Eigenvalue	Percent of Variance	Cumulative Percent	Canonical Correlation	After Function	Wilks' Lambda	Chi-squared	D.F.	Significance
1	15.45532	95.55	95.55	.7891347	0	.0371721	76.135	16	.0000
2	.55157	3.45	100.00	.5962295	1	.6445501	10.325	7	.1710

Retains the 2 canonical discriminant functions remaining in the analysis.

Standardized Canonical Discriminant Function Coefficients

	FUNC 1	FUNC 2
EGG	-.72621	.30491
IL2	.22856	.22264
IFNG	1.01785	-.23345
IL4	.77422	-.27152
IL10	.94896	.16546
IFN	.01937	-.06017
IFN	.01737	.61934
IFN	-.11372	-.58923

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

On groups defined by GROUP

Analysis number.. 1

Number of Canonical Discriminant Functions.. 7

List of the 3 Variables used..

Variable Label

LFM  
 LL10  
 FISR

Classification Results -

Actual Group	No. of Cases	Predicted Group Membership		
		1	2	3
Group 1 iPEV	10	10 100.0%	0 .0%	0 .0%
Group 2 PEV	10	0 .0%	9 90.0%	1 10.0%
Group 3 CONTROL	10	0 .0%	3 30.0%	7 70.0%

Percent of "grouped" cases correctly classified: 80.0%

Classification Processing Summary

- 30 Cases were processed.
- 0 Cases were excluded for missing or out-of-range group codes.
- 0 Cases had at least one missing discriminating variable.
- 30 Cases were used for printed output.



Lampiran 5 Pola Respons Immunopatobiologik

MON (FMS) KLJO FIRM BN (GROUP)1.11/ari cell (all)veri (now) (all)gel (symf) (all)/disc/desig.

30 cases accepted.  
 0 cases rejected because of out-of-range factor values.  
 0 cases rejected because of missing data.  
 3 non-empty cells.

1 design will be processed.

```

-----
                CELL NUMBER
                1     2     3
Variable
GROUP          1     2     3
    
```

Cell Means and Standard Deviations

Variable .. IFMS

FACTOR	CODE	Mean	Std. Dev.	N	95 percent Conf. Interval
GROUP	PREV	57.856	11.471	10	44.698 68.064
GROUP	REV	2.967	1.530	10	1.832 4.104
GROUP	CONTROL	2.071	1.476	10	.766 3.077
For entire sample		17.287	23.010	30	9.943 28.621

Variable .. IL10

FACTOR	CODE	Mean	Std. Dev.	N	95 percent Conf. Interval
GROUP	PREV	26.843	9.510	10	19.240 32.846
GROUP	REV	2.108	1.547	10	1.092 3.114
GROUP	CONTROL	.558	.451	10	.228 .875
For entire sample		7.567	13.027	30	4.705 11.432

Variable .. FIBR

FACTOR	CODE	Mean	Std. Dev.	N	95 percent Conf. Interval
GROUP	PREV	.575	.766	10	.412 .737
GROUP	REV	1.326	.787	10	1.373 2.478
GROUP	CONTROL	6.497	2.851	10	3.632 9.662
For entire sample		3.006	3.331	30	1.767 4.249

## UNIVERSITY OF WISCONSIN - DESIGN 1 P 1 1 1

## EFFECT .. GROUP

Multivariate Tests of Significance (S = 2, N = 0, M = 1) (2)

Test Name	Value	Approx. F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillai's	1.37353	27.00253	1.50	52.00	.000
Wolfe's	31.32173	177.28441	1.00	48.00	.000
Wilks	.05725	35.12026	1.00	50.00	.000
Peys	.97111				

## Eigenvalues and Canonical Correlations

Root No.	Eigenvalue	Pct.	Cum. Pct.	Canon Cor.
1	33.44783	98.03776	98.03776	.98316
2	.67110	1.96224	100.00000	.43136

## Dimension Reduction Analysis

Roots	Wilks L.	F Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F	
1 TO 2	.01723	35.12025	1.00	50.00	.000
2 TO 2	.39739	1.75616	2.00	76.00	.001

## Univariate F-tests with (2, 71) D. F.

Variable	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MB	Error MB	F	Sig. of F
IFMG	1612.7732	2277.13787	8456.56256	15.45027	186.03739	.000
IL10	4083.46867	817.29747	2041.78481	31.00954	63.85022	.000
FLR	181.47933	146.24756	90.73366	5.17817	17.46953	.000

## Averaged F-test with (1, 91) D. F.

VARIABLES	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MB	Error MB	F	Sig. of F
1 to 5	21179.37410	2254.53790	3527.67568	27.21900	127.68210	.000

1 1 1 1 1 ANALYSIS OF VARIANCE — DESIGN 1 1 1 1 1

-----

Multiple Tests of Significance is  $\alpha = 1\%$ ,  $N = 172$ ,  $K = 11$  (1/2)

Test Name Value Approx. F Hypothesis Error DF Sig. of F

Prilaks	3.00	3.00	3.00	23.00	.000
Hollings	22.76577	[H <sub>0</sub> :0.0726	3.00	29.00	.000
Wills	.04030	[H <sub>0</sub> :0.0726	3.00	29.00	.000
Age	.7962				

-----

Eigenvalues and Canonical Correlations

Root No.	Eigenvalue	Pct.	Can. Pct.	Canon Cor.
1	22.76577	100.00000	100.00000	.97560

-----

Univariate F-Tests with (1,172) D.F.

Variable	Hypothesis	SS	Error SS	Hypothesis	MS	Error MS	F	Sig. of F
Prilaks	11732.7219	1227.15707	11525.7229	42.43028	219.10737	18.43028	11.91	.000
Wills	2749.90413	837.29717	2745.90409	31.00454	80.32972	21.00454	80.33	.000
Age	271.02026	140.24756	271.02026	5.11017	52.17781	5.11017	52.18	.000

-----

Averaged F-Tests with (5,612) D.F.

Hypothesis	SS	Error SS	Hypothesis	MS	Error MS	F	Sig. of F
1 to 3	14110.31512	2204.69790	1723.6171	27.21800	173.54414	156.1	.000

## MULTIVARIATE REGRESSION

```

MAN Taksir by group(1,3) with IFMG ELIO FTR (pr1, ca1) (a1) /ped hoon (a11) /pr1 signif (a11) /disc /display.

```

```

30 cases accepted.
8 cases rejected because of out-of-range factor values.
2 cases rejected because of missing data.
1 non-unique cells.

```

```

1 design will be processed.

```

```

-----
                CELL NUMBER
                |  2  3
Variable
GROUP          |  2  3

```

## Cell Means and Standard Deviations

Variable .. TAKSIR

FACTOR	CODE	Mean	Std. Dev.	N	95 percent Conf. Interval
GROUP	PREV	79.574	10.991	10	71.719 87.427
GROUP	REV	7.017	7.197	10	5.503 8.520
GROUP	CONTROL	8.979	4.210	10	5.967 11.990
For entire sample		31.855	34.948	30	18.798 44.912

Variable .. IFMG

FACTOR	CODE	Mean	Std. Dev.	N	95 percent Conf. Interval
GROUP	PREV	11.600	3.167	10	12.333 16.867
GROUP	REV	3.300	1.767	10	2.036 4.564
GROUP	CONTROL	2.900	2.044	10	1.338 4.762
For entire sample		6.900	5.008	30	4.637 7.145

Variable .. ELIO

FACTOR	CODE	Mean	Std. Dev.	N	95 percent Conf. Interval
GROUP	PREV	3.000	1.026	10	3.694 6.306
GROUP	REV	1.600	1.174	10	.760 2.440
GROUP	CONTROL	.900	.738	10	.272 1.428
For entire sample		2.500	2.224	30	1.569 3.331

Variable .. FTR

FACTOR	CODE	Mean	Std. Dev.	N	95 percent Conf. Interval
GROUP	PREV	93.700	50.903	10	37.283 130.115
GROUP	REV	124.600	50.434	10	88.364 160.836
GROUP	CONTROL	215.906	129.764	10	125.072 308.728
For entire sample		144.733	98.054	30	108.127 181.340

ANALYSIS OF VARIANCE - DESIGN

Tests of Significance for TAKSIR using UNIQUE sum of squares

Source of Variation	SS	DF	MS	F	Sig. of F
WITHIN CELLS	354.82	24	14.78		
REGRESSION	727.91	3	309.74	20.75	.000
CONSTANT	35.08	1	35.08	2.37	.137
GROUP	850.08	2	415.04	28.07	.000

Regression analysis for WETHEM CELLS error term  
Dependent variable = TAKSIR

CORRELATE	B	Beta	Std. Err.	t-Value	Sig. of t	Lower 95%	CL-Upper
IFNG	2.2712458776	.7117284751	.33177	6.84546	.000	1.58647	2.95602
IL10	3.1870445416	.6080933681	.61283	3.17710	.000	1.90368	4.43242
FIBR	.0206162027	-.2537244627	.00881	-2.83446	.028	-.00277	.03884

GROUP	IFNG	IL10	FIBR	TAKSIR	TAKSIR1
1.00	15.00	5.00	150.00	71.19	48.46
1.00	11.00	7.00	145.00	77.33	50.16
1.00	15.00	7.00	120.00	102.56	45.73
1.00	10.00	8.00	170.00	63.47	42.06
1.00	20.00	1.00	80.00	88.81	56.38
1.00	12.00	8.00	78.00	85.47	54.22
1.00	16.00	3.00	58.00	74.04	47.23
1.00	16.00	3.00	49.00	73.90	46.96
1.00	14.00	4.00	38.00	71.79	45.26
1.00	16.00	5.00	29.00	84.18	52.78
2.00	5.00	.00	70.00	5.99	12.90
2.00	5.00	1.00	170.00	6.66	13.49
2.00	2.00	3.00	105.00	7.28	16.21
2.00	4.00	3.00	237.00	15.23	21.48
2.00	2.00	2.00	117.00	6.28	13.33
2.00	5.00	1.00	78.00	7.03	16.13
2.00	5.00	2.00	110.00	8.84	19.75
2.00	.00	3.00	84.00	5.26	11.24
2.00	2.00	.50	118.00	3.63	6.95
3.00	5.00	1.00	155.00	9.22	17.72
3.00	4.00	1.00	193.00	7.79	16.27
3.00	1.00	7.00	270.00	9.36	14.18
3.00	2.00	2.00	230.00	9.49	15.62
3.00	4.00	1.00	160.00	8.73	15.55
3.00	1.00	1.00	121.00	4.92	7.93
3.00	4.00	1.00	534.60	13.35	23.25
3.00	1.00	.00	121.00	4.31	4.77
3.00	6.00	1.00	58.00	6.66	17.99
3.00	1.00	.00	235.00	10.38	16.29
3.00	.00	.00	235.00	6.97	4.84





Case Means and Standard Deviations

for all the samples

GROUP	MEAN	STDEV	MIN	MAX
CONTROL	11.663	3.477	0.000	28.000
REY	11.324	4.604	0.000	28.000
REY	10.927	4.777	0.000	28.000
REY	11.909	4.099	0.000	28.000
REY	12.009	4.666	0.000	28.000
REY	17.939	4.387	0.000	28.000
REY	23.497	4.497	0.000	28.000

Mean Std. Dev. N

95 percent Conf. Interval

Lampiran 6: Data Penelitian

Grub	00	02	04	06	08	10	12	14	16	18	20
1 Kontol	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2 Kontol	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
3 Kontol	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
4 Kontol	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
5 Kontol	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
6 Kontol	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
7 Kontol	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
8 Kontol	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
9 Kontol	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00
10 Kontol	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
11 Kontol	11.00	11.00	11.00	11.00	11.00	11.00	11.00	11.00	11.00	11.00	11.00
12 Kontol	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
13 Kontol	13.00	13.00	13.00	13.00	13.00	13.00	13.00	13.00	13.00	13.00	13.00
14 Kontol	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00	14.00
15 Kontol	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
16 Kontol	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
17 Kontol	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00	17.00
18 Kontol	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00	18.00
19 Kontol	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00
20 Kontol	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
21 Kontol	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00
22 Kontol	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00
23 Kontol	23.00	23.00	23.00	23.00	23.00	23.00	23.00	23.00	23.00	23.00	23.00
24 Kontol	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
25 Kontol	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
26 Kontol	26.00	26.00	26.00	26.00	26.00	26.00	26.00	26.00	26.00	26.00	26.00
27 Kontol	27.00	27.00	27.00	27.00	27.00	27.00	27.00	27.00	27.00	27.00	27.00
28 Kontol	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00
29 Kontol	29.00	29.00	29.00	29.00	29.00	29.00	29.00	29.00	29.00	29.00	29.00
30 Kontol	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00



**PANITIA KELAIKAN ETIK KEDOKTERAN GIGI**

Jl. Mayjend. Prof. Dr. Moestopo 47 Telp. (031) 5340255 Fax. (031) 5340256 Surabaya 60132

**SURAT KETERANGAN  
KELAIKAN ETIK PENELITIAN**

Nomor : 018/SK/LE/1999

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan bahwa :

Nama Peneliti Utama : LATIEP MOODUTO, drg., MS, SpKG  
Judul Penelitian : Analisis Immunopatogenesis Pulpitis Irreversibel Berdasarkan Pola Subset T<sub>H1</sub> dan T<sub>H2</sub>.

Setelah mempelajari lembar isian panitia penelitian dan prosedur operasional pengambilan data, maka diputuskan penelitian tersebut :

- a. Laik etik
- b. Laik etik dengan usulan perbaikan :

.....  
.....

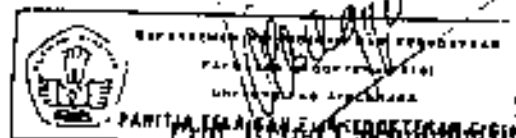
- c. Tidak laik etik

Catatan :

Panitia akan memantau prosedur operasional pengambilan data dari penelitian tersebut

Surabaya, 6 September 1999

Ketua,



Soebagyo, drg., MUPed.

NIP. 130206163

**SURAT PERSETUJUAN  
TINDAK MEDIK PENELITIAN**

Yang bertanda tangan dibawah ini:

**Nama** :  
**Umur** :  
**Jenis Kelamin** :  
**Alamat** :  
**Pekerjaan** :

setelah mendapat keterangan secukupnya serta menyangari tujuan, manfaat dan kecilnya resiko penelitian untuk disertasi dengan judul:

**ANALISIS IMUNOPATOGENESIS PULPITIS REVERSIBEL DAN  
IREVERSIBEL BERDASARKAN POLA SUBSET TH1 DAN TH2**

dengan sukarela menyetujui ikut serta dalam penelitian sesuai standar etika profesi kedokteran yang berlaku dan mengizinkan gigi yang telah dicabut dijadikan bahan penelitian dengan catatan, apabila suatu waktu merasa dirugikan dalam bentuk apapun, berhak membatalkan persetujuan ini dan tetap mendapat perawatan.

Demikian surat pernyataan ini dibuat dan disetujui tanpa paksaan.

Surabaya, ..... 1999

Peserta Penelitian/Orang Tua

(.....)

**Saksi Petugas Kesehatan,**

(.....)

(.....)

Lampiran 9

**SURAT KETERANGAN**

**A S L I**

Untuk melakukan survey / research

Nomor : 072 / ...0.9.3.2... / 300 / 1999.

Membah : **SRT DIREKTUR PROGRAM PASCASARJANA UNAIR SURABAYA TGL 16 APRIL 1999  
NO : 685/JC3.11/XX/1999.**

Mengingat : 1. Instruksi Menteri Dalam Negeri No. 3 Tahun 1972  
2. Surat Gubernur Kepala Daerah Tk. I Jawa Timur tgl. 17 Juli 1972 No. Gub. / 187 / 1972

dengan ini menyatakan TIDAK KEBERATAN dilakukan survey / research oleh

Nama Penanggung Jawab : **DRG. LATIEF MOODUTO, MS, SpEG**  
Nama : **MES. PROG. PASCASARJANA UNAIR SWY.**  
Alamat : **Jl. Semolowaru Tengah IX/33 Surabaya**  
Tema / Acara survey / research : **" ANALISIS IMUNOPATOGENESIS PULPITIS IREVERSIBEL  
BERDASARKAN POLA SUBSET TH-1 DAN TH-2 "**

Daerah / tempat dilakukn survey / research : **KOTAMADYA DATI II SURABAYA**

Lamanya survey / research : **6 (ENAM) BULAN SEYAK TGL SRT DIKELUARKAN.**

Daerah / instansi survey / research : **.....**

dengan ketentuan - ketentuan sebagai berikut

1. Dalam waktu waktu 10-24 jam setelah tiba di tempat yang dituju wajib melaporkan kedatangannya kepada Bupati / Walikota/ Kepala Daerah Tk. II dan Kabupaten setempat
2. Mengikuti ketentuan - ketentuan yang berlaku dalam Daerah hukum Pemerintahan setempat
3. Tim survey harus terdiri atas timah keopahan dan kepuasa serta menghindari pemakaian - pemakaian bens dengan kesan ataupun tulisan / gambar yang dapat menimbulkan penyimpangan dan atau menghinia agama, bangsa dan negara dan suatu golongan penduduk
4. Timah diperkenankan menjalankan kegiatan - kegiatan diluar ketentuan - ketentuan yang telah ditetapkan sebagai tersebut di atas setelah berakhirnya dilakukn survey / research, wajib lebih dahulu melaporkan kepada Pejabat Pemerintah setempat mengenai pelaksanaan survey / research, sebelum meninggalkan daerah tempat survey / research
5. Dalam rangka waktu yang telah selesai dilakuknnya survey / research, wajib lebih mendatikan laporan tentang pelaksanaan dan hasil - hasil yang terdapat

1. Ketua BAPPEDA Prop. Daerah Tk. I Jawa Timur
2. Kepala Direktorat Sosial Prop. Daerah Tk. I Jawa Timur
3. Bupati / Walikota/ Kepala Daerah Tk. II yang bersangkutan
4. Mantri / Direktorat - Dinas / Lembaga / Lembaga yang bersangkutan

Surat keterangan ini dibuat dan ditetapkan tidak berlaku apabila ternyata bahwa beberapa surat keterangan ini tidak memenuhi persyaratan yang ditetapkan di atas

- KEMENTERIAN : **.....**
1. - Ditujukan 2 (dua) rangkap
  2. - Kepada Jawa Timur
  3. - Ketua BAPPEDA Prop. Daerah Tk. I Jawa Timur
  4. - Kepala / Direktorat - Dinas / Lembaga / Lembaga yang
  5. - Pemerintah Daerah di **SBI**
  6. - Bupati Kepala Daerah Tk. II
  7. - Wakil Kamadya Kepala Daerah Tingkat I **SURABAYA.**
  8. - **DIR. PROG PASCASARJANA UNAIR SBY.**
  9. -
  10. -
  11. -

SURABAYA 26 April 1999

PEMERINTAH PROPINSI DAERAH TINGKAT I JAWA TIMUR

Kepala **.....** Sosial Politik

DIREKTORAT  
SOSIAL POLITIK

**DR. \* BADI SUTANTO**



**KANTOR SOSIAL POLITIK**

Jalan Jaka Agung Suptpto Nomor 6  
Telp. 534302 F - 57 Per. 178, 354, 355 dan 5312144 Per. 536, 538  
**SURABAYA**

**SURAT KETERANGAN**

Untuk melakukan survey/research  
Nomor : 072/1361 /D2.R.02/ 1999

**MEMBAKA** Surat dari : Kepala Direktorat Sospol Uda I Jatim  
Tanggal : 26 April 1999 Nomor: 072/0932/303/1999  
Perihal : Ijin melakukan survey

**MENGINGAT** 1. Instruksi Menteri Dalam Negeri No. 3 Tahun 1972  
2. Surat Gubernur Kepala Daerah Tingkat I Jatim Tanggal 17 Juli 1972  
No. Gub./187/1972

Dengan ini menyatakan tidak keberatan/keberatan dilakukan survey/research oleh :

Nama : Drg. LATIEF MOODUTO, MS, SpEG  
Alamat : Jl. Semolowari Tengah IX/33 Surabaya  
Pekerjaan : Mhs. Prog. Pascasarjana Unair Surabaya  
Tema/acara Survey/Research : Analisis Immunopatogenesis Pulpitis Irreversibel  
Berdasarkan Pola Subst II.1 Dan II. 2\*  
Daerah/tempat dilakukan Survey/Research : Kotamadya Surabaya  
Lamanya Survey/Research : 6 (enam) bulan sejak tgl surat dikeluarkan  
Pengikut : \_\_\_\_\_

Dengan syarat-syarat/ketentuan-ketentuan sebagai berikut :

1. Yang bersangkutan harus menaati ketentuan-ketentuan/peraturan-peraturan yang berlaku dimana dilakukannya kegiatan survey/Research
2. Dilarang menggunakan questionnaire diluar design yang telah ditentukan.
3. Yang bersangkutan sebelum dan sesudah melakukan survey/research harap melaporkan pelaksanaannya dan hasilnya kepada Dinas/Instansi yang bersangkutan dan kepada Bp. Walikota/Kotamadya Kepala Daerah Tingkat II Surabaya cq Kepala Kantor Sosial Politik Kotamadya Dati II Surabaya
4. Surat Keterangan ini akan dicabut/tidak berlaku apabila yang bersangkutan tidak mematuhi syarat-syarat serta ketentuan-ketentuan seperti tersebut diatas.

Surabaya, 20 Mei 1999

**TEMBUKAN** Kepada Yth

1. Gubernur K/D II Tingkat I Jatim  
Rp. Kadit Sospol di Surabaya
2. Pembantu Gubernur K/D II Tk I Jatim  
di Surabaya
3. Sdr. KA DINAS KESEHATAN DAERAH EMS.
4. Sdr. Pj. R.S. TAMBAKUNJO .



Lampiran 11.



PEMERINTAH KOTAMADYA DAERAH TINGKAT II SURABAYA

171

**DINAS KESEHATAN DAERAH**JL. JEMURSARI TELP. 8439473 - 8439372 - 8439468  
SURABAYA

Surabaya, 23 Mei 1999

Nomor : 123.456/402.5.0299  
 Lampiran :  
 Perihal : Pemohonan Survey

Kepada  
 Yth. Pimpinan RSUD Tambak Rejo  
 Jl. Tambak Rejo 45  
 di-

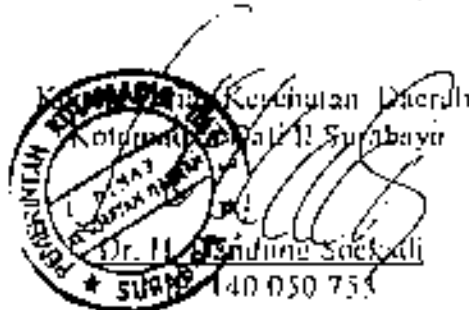
SURABAYA

Memperhatikan surat dari Kantor Sosial Politik  
 Kotamadya Dali II Surabaya No.072 / 1341 / 402.8.02 / 1998  
 tertanggal 20 Mei 1999 perihal tersebut pada pokok surat diatas,  
 maka pada prinsipnya kami tidak keberatan untuk memberikan izin  
 melakukan Survey di Rumah Sakit Umum Daerah Tambak Rejo.  
 Untuk itu diharapkan saudara memberi pengarahan dan bimbingan  
 demi kelancaran survey tersebut.

Adapun mahasiswa yang akan melaksanakan survey yaitu :

Nama : Dr. LATIEF MOODUTO, MS. SpKG.  
 Alamat : Jl. Semolowaru Tengah IX / 33 Surabaya  
 Pekerjaan : Mahasiswa Prog. Pascasarjana Uinir Surabaya.  
 Tema : Analisa Immunopatogenesis Pulpitis Reversibel  
 Berdasarkan Pola Subset TH.1 dan TH.2.  
 Jumlahnya Survey : 6 (enam) bulan terhitung mulai tanggal surat  
 keluaran

Atas perhatian dan bantuan Saudara kami ucapkan terima kasih.



Lampiran Kepada Yth.

Sdr. Camat Kecamatan Surokerto  
 Di Surabaya

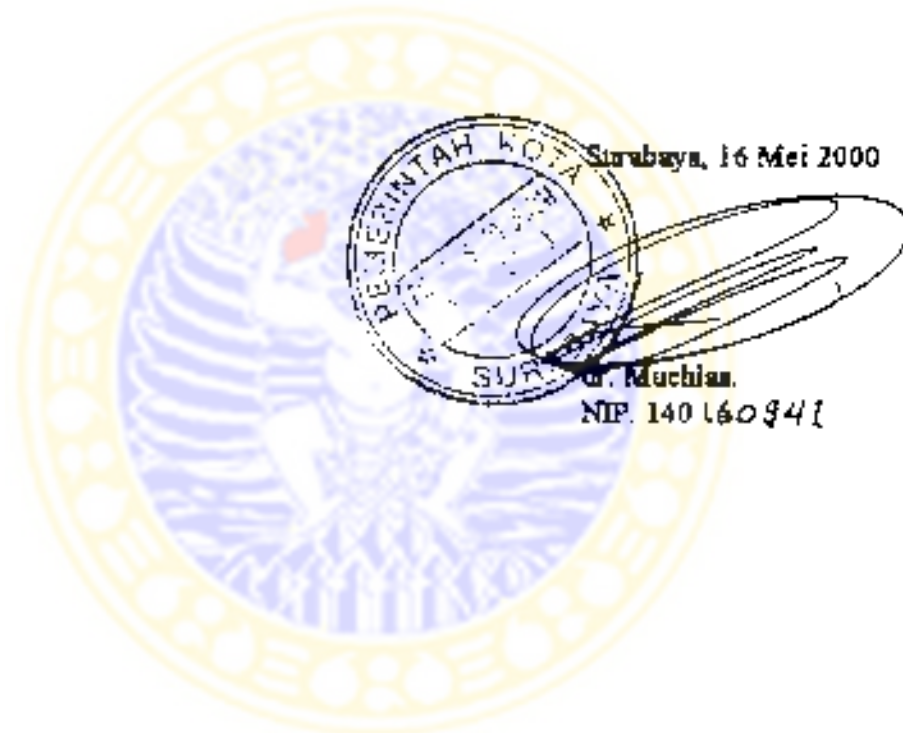
Surat Keterangan

Yang bertanda tangan dibawah ini .

Nama : dr. Muchlas  
 NIP : 140 160 941  
 Jabatan : Kepala Rumah Sakit Tambak Rejo Surabaya  
 Alamat : Jl. Tambakrejo 45 - 47 Surabaya

Menerangkan bahwa Drg. Latief Mooduto, MS, SpKG peserta S-3 Program Pascasarjana UNAIR telah selesai melakukan pengambilan sampel di Rumah sakit Tambak Rejo selubung dengan penyelesaian Penelitian S-3.

Demikian surat keterangan tersebut dibuat untuk keperluan penyelesaian Disertasi yang bersangkutan.



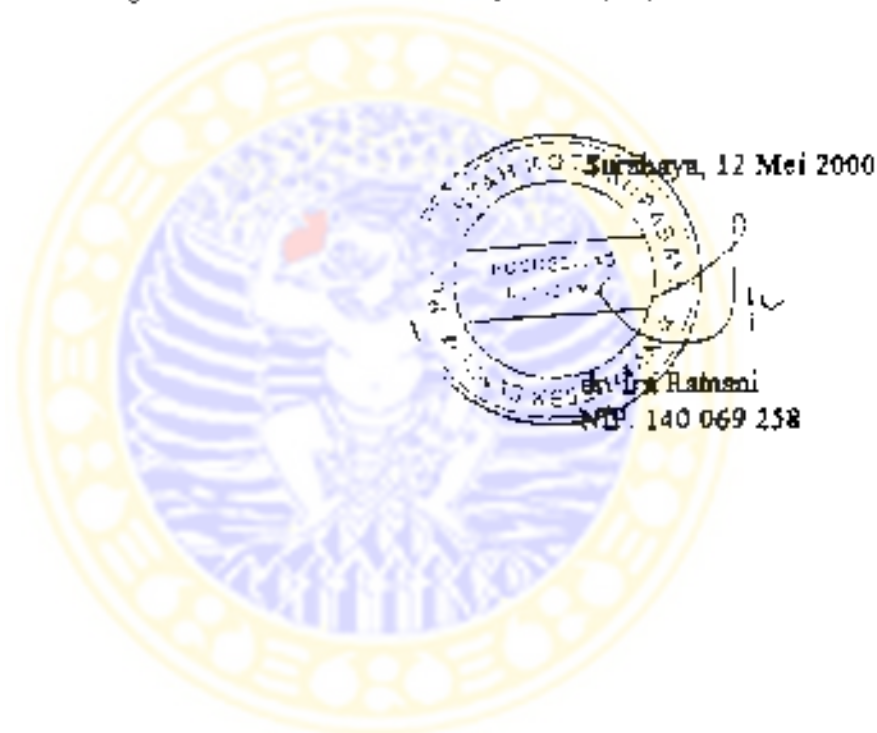
Surat Keterangan

Yang bertanda tangan dibawah ini ,

Nama : dr. Ira Rahmani  
NIP : 140 069 258  
Jabatan : Kepala Puskesmas Ketabang Kota Madya Surabaya  
Alamat : Jl. Taman Surya No.1 Surabaya

Menerangkan bahwa Drg. Latief Mooduto, MS, SpKG peserta S-3 Program Pasca Sarjana UNAIR telah selesai melakukan pengambilan sampel di Puskesmas Ketabang Surabaya sehubungan dengan penyelesaian Penelitian S-3.

Demikian surat keterangan tersebut dibuat untuk keperluan penyelesaian Disertasi yang bersangkutan.



Lampiran. 14

# LABORATORIUM RSUD SWADANA TAMBAKREJO

Jl. Tambakrejo 45-47 Telp. 3713651 - 3717441 - 3725905 Surabaya 60142

## HASIL PEMERIKSAAN

Nama : Tn / Ny / Nn / Anak :  
Umur :  
Alamat :

Dokter yang mengirim : *Dr. Ruziq*  
Ruangan : *DR. Ruziq*

### HEMATOLOGI

PENDERITA	Normal
HB : 13,4	L 12 - 17 g % P 11,3 - 16 g %
Leucocyte : 6800	4.000 - 10.000 /mm <sup>3</sup>
Ery : 5.800.000	L 4,3 - 8,0 juta/mm <sup>3</sup> P 3,0 - 5,0 juta/mm <sup>3</sup>
PCV	L 40 - 54 % P 38 - 49 %
LED / BBS (1 jam) : 7	L < 7 mm P < 15 mm
<b>Diferensial</b>	
Eosinophil	1 - 2 %
Basophil	0 - 1 %
Basif	3 - 5 %
Segment	50 - 85 %
Lymphocyte	28 - 40 %
Monocyte	2 - 8 %
Plasmocyte	< 5000-100.000/mm <sup>3</sup>

Waktu pendarshan	4 - 9
Waktu koagulasi	5 - 15

### MIDAL

Typhus O	Negatif
Typhus H	Negatif
P A	Negatif
P B	Negatif

Golongan Darah	
----------------	--

### URINALISIS

Albumin	Bildment
Reduktal	Erythrocyte 0 - 1
Bilirubin	Leukocyte 1 - 2
Urobilin	Epith 1 - 3
Basil jenis	Kristal
pH	

### FAECES LENGKAP

Tekstur	
Leucocyte	
Erythrocyte	
Lain lain	

### KIMIA KLINIK


PENDERITA	Normal
Bilirubin total	mg/dl
direct	< 0,25 mg/dl
indirect	< 0,75 - 1 mg/dl
Urose	1,3 - 2,0 ml
TTT	1 - 3 UM
AP. phosphatase	100 - 275 U/L
SGOT	P 0 - 37 U/L L 0 - 39 U/L
SGPT	P 0 - 31 U/L L 0 - 34 U/L
Protein total	6,4 - 8,3 g/dl
Albumin	3,5 - 5 g/dl
Globulin	2,2 - 5 g/dl
Gamma GT	P 5 - 25 U/L L 8 - 28 U/L
Kreatinin	0,5 - 1,5 mg/dl
Urea darah (BUN)	10-30 / 5-20 mg/dl
Asam Lemak	P 2,4 - 5,7 mg/dl L 2,4 - 7 mg/dl
Glukosa	80 - 125 mg/dl
Glukosa urin	70 - 110 mg/dl
Glukosa urin 2p	80 - 125 mg/dl
Cholesterol total	250 mg/dl
Typhoid	200 mg/dl
HDL cholesterol	P 35 - 55 mg/dl L 45 - 65 mg/dl
LDL cholesterol	55 - 175 mg/dl

### MIKROBIOLOGI - SEROLOGI

Dewasman gram	4
h	1
Trichomonas	
C. Neisser	
malakia	
VORL	

Surabaya, 10 / 10 / 1979

Hamdruha,

  
 NIP. 19111219



**Lampiran 15.****DAFTAR RIWAYAT HIDUP****Data Pribadi**

Nama : Latief Mooduto, drg, M.S, Sp.KG.  
NIP : 130 687 392.  
Tempat/Tgl Lahir : Gorontalo, 6 September 1952.  
Alamat : Jl. Semolowaru Tengah IX No. 33 Surabaya.  
Agama : Islam.  
Pekerjaan : Dosen Fakultas Kedokteran Gigi Unair.  
Jabatan / Golongan : Lektor Kepala / IV a.  
Status perkawinan : Kawin.  
Nama istri : Jenny Sunariani, drg, M.S.  
Jumlah Anak : tiga orang.  
1. Ajeng Savitri Mooduto.  
2. Krishnanda Raditya Mooduto.  
3. Putri Primadani Mooduto.

**Riwayat Pendidikan****Pendidikan Dasar dan Menengah**

1. Sekolah Rakyat Negeri di Gorontalo, lulus tahun 1964.
2. Sekolah Menengah Pertama Negeri I Gorontalo, lulus tahun 1967.
3. Sekolah Menengah Atas Negeri I Gorontalo, lulus tahun 1970.

**Pendidikan Tinggi**

1. Fakultas Kedokteran Gigi Unair Surabaya, lulus Dokter Gigi, tahun 1978.
2. Program Pascasarjana Unair Surabaya (S2). lulus Magister Sains. tahun 1987.
3. Fakultas Kedokteran Gigi Unair Surabaya. lulus Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi, tahun 1997.

**Pendidikan Tambahan**

Akta Mengajar V, Universitas Terbuka, lulus tahun 1984.

**Kursus, Loka Karya Imunologi dan Biologi Molekuler**

- |   |            |
|---|------------|
| 1. Paradigma dan Konsep Patobiologi.                | thn. 1997. |
| 2. Imunologi  | thn. 1998. |
| 3. Isolasi Plasmid / Gen Ekstrakromosomal           | thn. 2000. |
| 4. Pembuatan Sel Kompeten dan Uji Transformasi Gen. | thn. 2000. |
| 5. Pemotongan DNA / Kromosom                        | thn. 2000. |
| 6. Pengecatan DNA Metoda Cat Perak                  | thn. 2000. |
| 7. Patobiologi                                      | thn. 2000. |

**Riwayat Pekerjaan**

- |                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| 1. Calon Pegawai Negeri Gol. III/a | thn. 1978. |
| 2. Asisten Ahli Madya Gol. III/a   | thn. 1979. |
| 3. Asisten Ahli Gol. III/b         | thn. 1982. |
| 4. Lektor Muda Gol. III/c          | thn. 1984. |
| 5. Lektor Madya Gol. III/d         | thn. 1991. |
| 6. Lektor Gol. IV/a                | thn. 1994. |

**Organisasi Profesi**

1. Organisasi Persatuan Dokter Gigi Indonesia (PDGI).
2. Anggota Konservasi Gigi Indonesia (IKORGI)
3. Anggota Perhimpunan Patobiologi Indonesia.

**Karya Ilmiah Terakhir**

1. Ekspresi IFN $\gamma$  dan IL-10 Pada Pulpitis Ireversibel (*author*).
2. Peran Kortisol Pada Rasa Nyeri Pulpitis (*co-author*).