

**EKSPRESI IL-10 DAN TGF- β PASKA INDUKSI
*HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL
STEM CELLS* (hUCMSCs) PADA MODEL
PERIIMPLANTITIS
(STUDI EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR)**

KARYA TULIS AKHIR

Oleh:

RUDY EFFENDI

021918076302

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI
PROGRAM STUDI SPESIALIS PROSTODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**EKSPRESI IL-10 DAN TGF- β PASKA INDUKSI *HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS* (hUCMSCs)
PADA MODEL PERIIMPLANTITIS
(STUDI EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR)**

KARYA TULIS AKHIR

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia
di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga
Surabaya**

**Oleh :
RUDY EFFENDI
021918076302**

Menyetujui

Pembimbing Utama



**Ratri Maya S., drg., M.Kes., PhD., Sp.Pros(K)
NIP. 198510222012122003**

Pembimbing Serta



**Bambang Agustono, drg., M.Kes., Sp. Pros (K)
NIP. 196308271989031002**

Koordinator Program Studi



**Maretaningtias Dwi Ariani, drg., M.Kes., PhD., Sp.Pros (K)
NIP. 198003172005012001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PROSTODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

**PENETAPAN PANITIA
PENGUJI KARYA TULIS AKHIR**

Karya Tulis Akhir Ini Diuji

Pada Tanggal : 16 Maret 2022

Panitia Penguji

Ketua Penguji : 1. Prof. Dr. Nike H., drg., M.Kes., Sp.Pros(K)

Sekretaris Penguji : 2. Ratri Maya S., drg., M.Kes., PhD., Sp.Pros(K)

Anggota : 3. Bambang Agustono., drg., M.Kes., Sp.Pros(K)

4. Dr. Mefina Kuntjoro, drg., M.Kes., Sp.Pros(K)

5. Dr. Eric Prasetyo., drg., M.Kes., Sp.KG(K)

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Rudy Effendi
NIM : 021918076302
Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia
Fakultas : Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya
Jenjang : Spesialis (Sp)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penelitian karya tulis akhir saya yang berjudul:

EKSPRESI IL-10 DAN TGF- β PASKA INDUKSI *HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS* (hUCMSCs) PADA MODEL PERIIMPLANTITIS (STUDI EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR)

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Apabila pada suatu saat terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Surabaya, 25 Maret 2022
Yang membuat surat pernyataan



Rudy Effendi
NIM. 021918076302

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rudy Effendi

NIM : 021918076302

Yang telah menyelesaikan penelitian dan Karya Tulis Akhir Program

Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia dengan judul :

EKSPRESI IL-10 DAN TGF- β PASKA INDUKSI *HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS* (hUCMSCs) PADA MODEL PERIIMPLANTITIS (STUDI EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR)

Menyatakan bahwa tidak akan mempublikasikan sendiri, sebab merupakan bagian riset *framework* Prof. Dr. Nike H., drg., M.Kes., Sp.Pros(K) dan akan mempublikasikan bersama riset *framework* Prof. Dr. Nike H., drg., M.Kes., Sp.Pros(K)

Surabaya, 02 Februari 2022

Yang menyatakan,



Rudy Effendi

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Akhir dengan Judul “EKSPRESI IL-10 DAN TGF- β PASKA INDUKSI HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS (hUCMSCs) PADA MODEL PERIIMPLANTITIS (STUDI EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR)”.

Karya Tulis Akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis Prostodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya.

Penyusunan Karya Tulis Akhir ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terimakasih kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes. selaku dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Nike Hendrijantini drg., M.Kes., Sp.Pros(K), selaku Kepala Departemen Prsotodonsia yang telah memberi izin untuk pembuatan karya tulis ini dan selaku dosen penguji yang telah mengevaluasi, memberikan masukan, dukungan moral, kritik, dan saran kepada penulis dalam menyelesaikan karya tulis akhir.
3. Prof. Dr. Utari Kresnoadi, drg., MS., Sp.Pros(K) selaku Kepala Program Studi Spesialis Prostodonsia periode 2015 - 2020 dan selaku dosen penguji yang telah mengevaluasi, memberi masukan, dukungan moral, kritik, dan saran kepada penulis dalam menyelesaikan karya tulis akhir.

4. Maretaningtias Dwi Ariani, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.Pros selaku Kepala Program Studi Spesialis Prostodonsia yang telah memberi izin untuk pembuatan karya tulis ini.
5. Ratri Maya Sitalaksmi, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.Pros(K) yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, perhatian, serta kesabarannya dalam memberikan bimbingan, semangat, dan petunjuk sehingga terselesaikannya penulisan tugas akhir ini.
6. Bambang Agustono, drg., M.Kes., SpPros(K) selaku pembimbing serta yang dengan sabar telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, perhatian dalam membimbing penulisan dan senantiasa memberi semangat, sehingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
7. Dr. Mefina Kuntjoro, drg., M.Kes., Sp.Pros(K) selaku dosen penguji yang telah mengevaluasi, memberikan masukan, dukungan moral, kritik, dan saran kepada penulis dalam menyelesaikan karya tulis akhir.
8. Dr. Eric Prasetyo., drg., M.Kes., Sp.KG(K) selaku dosen penguji yang telah mengevaluasi, memberikan masukan, dukungan moral, kritik, dan saran kepada penulis dalam menyelesaikan karya tulis akhir.
9. Kedua orang tua serta kakak saya, terima kasih atas segala kasih sayang, doa, motivasi, dan inspirasinya.
10. Teman-teman seperjuangan yaitu teman-teman Pendidikan Spesialis Prostodonsia
11. Serta seluruh pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam memberikan bantuan dan dukungan dalam penyelesaian karya tulis akhir ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk melengkapi Karya Tulis Akhir ini. Penulis berharap semoga Karya Tulis Akhir ini dapat bermanfaat bagi semua pihak, khususnya dalam bidang kedokteran gigi.

Surabaya, Maret 2022

Rudy Effendi

ABSTRAK

EKSPRESI IL-10 DAN TGF- β PASKA INDUKSI *HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS* (hUCMSCs) PADA MODEL PERIIMPLANTITIS (STUDI EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR)

Latar Belakang: Periimplantitis merupakan suatu kondisi inflamasi akibat endotoksin bakteri plak anaerob gram negatif yang menyerang jaringan di sekitar implan sehingga menyebabkan *progressive bone loss*. Sampai saat ini belum ada perawatan yang terbukti efektif melawan periimplantitis, baik dengan maupun tanpa pembedahan. *Human umbilical cord mesenchymal stem cells* (hUCMSCs) merupakan MSCs yang diisolasi dari tali pusat dan terbukti memiliki efek osteogenik yang tinggi, meningkatkan aktivitas osteoblastogenesis, dan memiliki sifat antimikroba. Induksi hUCMSCs diharapkan dapat menjadi terapi alternatif periimplantitis yang mampu menekan peradangan dan mempercepat osseointegrasi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh induksi hUCMSCs terhadap proses remodeling tulang tikus Wistar model periimplantitis yang dinilai dari peningkatan ekspresi IL-10 dan TGF- β .

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni (*true experimental*) laboratoris pada 28 ekor *Rattus norvegicus strain* Wistar jantan yang dibagi menjadi empat kelompok. Tiap kelompok diinjeksikan endotoksin Lipopolisakarida (LPS) dan dilakukan pemasangan implan. Empat minggu setelah terjadi periimplantitis, kelompok kontrol tidak diberikan perlakuan apapun, sementara pada kelompok perlakuan dilakukan induksi hUCMSCs. Tikus diterminasi 2 minggu dan 4 minggu setelah induksi hUCMSCs dengan teknik perfusi dan diperiksa menggunakan teknik imunohistokimia untuk melihat ekspresi IL-10 dan TGF- β . Data yang diperoleh dianalisis dengan uji *One way Anova* serta uji *Tukey HSD* untuk melihat perbedaan antar kelompok penelitian.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna antar kelompok baik IL-10 ($p = 0.008$) maupun TGF- β ($p = 0.05$). Ekspresi IL-10 dan TGF- β tertinggi terdapat pada kelompok P2. Peningkatan ekspresi IL-10 dan TGF- β pada P2 menunjukkan peningkatan aktivitas osteoblastogenesis dan osteogenesis.

Kesimpulan: Induksi hUCMSCs pada tikus Wistar model periimplantitis dapat mempercepat osteogenesis yang dinilai berdasarkan peningkatan ekspresi IL-10 dan TGF- β secara signifikan pada kelompok perlakuan 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol.

Kata Kunci: *human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (hUCMSCs), periimplantitis, osteogenesis, IL-10, TGF- β .

ABSTRACT

**IL-10 AND TGF- β EXPRESSION AFTER HUMAN
UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS
(hUCMSCs) INDUCTION ON PERI-IMPLANTITIS MODEL
(EXPERIMENTAL STUDY ON WISTAR RAT)**

Background: Periimplantitis is an inflammatory condition caused by endotoxin of gram-negative anaerobic plaque bacteria that against the tissue around the implant, causing *progressive bone loss*. To date, no treatment has been shown to be effective against periimplantitis, either with or without surgery. *Human umbilical cord mesenchymal stem cells* (hUCMSCs) are MSCs isolated from the umbilical cord and have been shown to have high osteogenic effect, increase osteoblastogenesis activity, and have antimicrobial properties. Induction of hUCMSCs is expected to be an alternative therapy for periimplantitis that can suppress inflammation and accelerate osseointegration.

Objective: This study aimed to prove the effect of induction of hUCMSCs on the bone remodeling process of the Wistar rat model of periimplantitis as assessed by the increased expression of IL-10 and TGF- β .

Research Methods: This study was a (*true experimental*) laboratory study on 28 male *Rattus norvegicus* Wistar strains which were divided into four groups. Each group was injected with endotoxin Lipopolysaccharide (LPS) and implants were placed. Four weeks after periimplantitis occurred, the control group was not given any treatment, while in the treatment group hUCMSCs were induced. Mice were terminated 2 weeks and 4 weeks after induction of hUCMSCs by perfusion technique and examined using immunohistochemical techniques to see the expression of IL-10 and TGF- β . The data obtained were analyzed by *One way Anova* test and *Tukey HSD test* to see differences between research groups.

Results: There was a significant difference between groups in both IL-10 ($p = 0.008$) and TGF- β ($p = 0.05$). The highest expression of IL-10 and TGF- β was in the P2 group. The increased expression of IL-10 and TGF- β at P2 indicated an increase in osteoblastogenesis and osteogenesis activity.

Conclusion: Induction of hUCMSCs in periimplantitis model Wistar rats can accelerate osteogenesis which was assessed based on the significantly increased expression of IL-10 and TGF- β in the 4-week treatment group compared to the control group.

Keywords: *human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (hUCMSCs), periimplantitis, osteogenesis, IL-10, TGF- β

RINGKASAN

Periimplantitis merupakan suatu kondisi inflamasi yang menyerang jaringan di sekitar implan yang sudah mengalami osseointegrasi sehingga menyebabkan *progressive bone loss* pada tulang penyangga. Periimplantitis disebabkan oleh bakteri plak anaerob gram negatif seperti *Porphyromonas gingivalis* yang menghasilkan endotoksin berupa *lipopolysaccharide* (LPS). Sampai saat ini belum ada perawatan yang terbukti efektif melawan periimplantitis, sehingga belum ditemukan *gold standard* untuk terapi periimplantitis. *Human umbilical cord mesenchymal stem cells* (hUCMSCs) merupakan MSCs yang diisolasi dari tali pusat dan memiliki sifat *self-renewal* yang lebih cepat dari BM-MSCs. Selain itu, hUCMSCs terbukti memiliki efek osteogenik yang tinggi, meningkatkan aktivitas osteoblastogenesis, dan memiliki sifat antimikroba. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh induksi hUCMSCs terhadap proses remodeling tulang tikus Wistar model periimplantitis yang dinilai dari peningkatan ekspresi IL-10 dan TGF- β .

Jenis penelitian ini merupakan studi *true experimental* pada hewan coba dengan rancangan penelitian *randomized post test only control group design*. Unit eksperimental yang digunakan berupa hewan coba tikus jenis *Rattus norvegicus strain* Wistar jantan sebanyak 28 ekor. Pada femur *dextra* tikus dilakukan insisi dan *drilling sequence* sesuai ukuran implan (1x2mm) dengan kecepatan 800rpm dan *torque* 20N. Pada soket implan diinjeksikan endotoksin Lipopolisakarida (LPS) menggunakan *Hamilton syringe*, pemasangan implan, serta penjahitan. Setelah empat minggu, tikus menjadi periimplantitis dan kemudian dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol 1 (K1), kontrol 2 (K2), perlakuan 1 (P1), dan perlakuan 2 (P2). Pada kelompok kontrol tidak diberi perlakuan apapun dan kemudian kelompok K1 diterminasi menggunakan teknik perfusi setelah 2 minggu dan kelompok K2 diterminasi setelah 4 minggu dari kondisi periimplantitis. Sedangkan kelompok perlakuan dilakukan pembedahan kedua untuk induksi hUCMSCs dengan terlebih dahulu membuat lubang perforasi menggunakan Stabident dengan jarak 1 mm pada mesial dan distal implan. Kelompok P1 diterminasi setelah 2 minggu dan kelompok P2 diterminasi setelah 4 minggu dari induksi hUCMSCs. Ekspresi IL-10 dan TGF- β diobservasi dengan pengecatan imunohistokimia, menggunakan pembesaran 400x di bawah mikroskop cahaya. Data yang diperoleh diuji dengan uji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk*, uji homogenitas menggunakan *Levene Test*, dan dilanjutkan dengan uji One way Anova serta uji Tukey HSD untuk melihat perbedaan antar kelompok penelitian.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok baik IL-10 ($p = 0.008$) maupun TGF- β ($p = 0.05$). Ekspresi IL-10 dan TGF- β tertinggi terdapat pada kelompok P2. Peningkatan ekspresi IL-10 dan TGF- β pada P2 menunjukkan peningkatan aktivitas osteoblastogenesis dan osteogenesis.

Berdasarkan hasil penelitian, induksi hUCMSCs pada tikus Wistar model periimplantitis dapat mempercepat osteogenesis yang dinilai berdasarkan peningkatan ekspresi IL-10 dan TGF β secara signifikan pada kelompok perlakuan 4 minggu dibandingkan kelompok kontrol. Induksi hUCMSCs juga terbukti dapat meningkatkan proses pembentukan tulang pada jaringan tulang yang mengalami periimplantitis sehingga dapat berpotensi menjadi alternatif perawatan periimplantitis dalam pendekatan regeneratif.

SUMMARY

Periimplantitis is an inflammatory condition against the osseointegrated tissue surrounding the implant, causing *progressive bone loss* in the supporting bone. Periimplantitis is caused by gram-negative anaerobic plaque bacteria such as *Porphyromonas gingivalis* which produces endotoxin in the form of *lipopolysaccharide* (LPS). Until now there is no proven effective treatment against periimplantitis, so that the *gold standard* for the treatment of periimplantitis has not been found. *Human umbilical cord mesenchymal stem cells* (hUCMSCs) are MSCs isolated from the umbilical cord and have *self-renewal* faster. In addition, hUCMSCs were shown to have high osteogenic effect, increase osteoblastogenesis activity, and have antimicrobial properties. This study aims to prove the effect of induction of hUCMSCs on the bone remodeling process of the Wistar rat model of periimplantitis as assessed by the increased expression of IL-10 and TGF β .

This type of research is a *true experimental* on experimental animals with a *randomized post test only control group design*. The experimental unit used *Rattus norvegicus strain* Wistar mice. femur *dextra* of the rat, an incision was made and *drilling sequence* according to the size of the implant (1x2mm) with a speed of 800rpm and a *torque* 20N. Lipopolysaccharide endotoxin (LPS) was injected into the implant socket using a *Hamilton syringe*, implant placement, and suturing. After four weeks, the rats became periimplantitis and then divided into 4 groups, namely control group 1 (K1), control 2 (K2), treatment 1 (P1), and treatment 2 (P2). The control group was not given any treatment and then the K1 group was terminated using the perfusion technique after 2 weeks and the K2 group was terminated after 4 weeks from the periimplantitis condition. While the treatment group underwent a second surgery for induction of hUCMSCs by first making a perforation hole using a Stabident with a distance of 1 mm at the mesial and distal implants. Group P1 terminated after 2 weeks and group P2 terminated after 4 weeks of induction of hUCMSCs. The expression of IL-10 and TGF- β was observed by immunohistochemical staining, using 400x magnification under a light microscope. The data obtained were tested by normality test using *Shapiro Wilk*, homogeneity test using *Levene test*, and continued with One way Anova test and Tukey HSD test to see differences between research groups.

The results showed that there were significant differences between groups in both IL-10 ($p = 0.008$) and TGF- β ($p = 0.05$). The highest expression of IL-10 and TGF- β was in the P2 group. The increased expression of IL-10 and TGF- β at P2 indicated an increase in osteoblastogenesis and osteogenesis activity.

Based on the results of the study, the induction of hUCMSCs in periimplantitis Wistar rats could accelerate osteogenesis which was assessed based on the significantly increased expression of IL-10 and TGF- β in the 4-week treatment group compared to the control group. Induction of hUCMSCs has also been shown to increase the process of bone formation in bone tissue undergoing periimplantitis so that it can potentially be an alternative to periimplantitis treatment in a regenerative approach.

DAFTAR ISI

SAMPUL LUAR.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENETAPAN PENGUJI	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK.....	ix
RINGKASAN	xi
SUMMARY.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
 BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.3.1 Tujuan Umum Penelitian	3
1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian	4
1.4 Manfaat	4

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 <i>Dental Implant</i>	5
2.1.1 Indikasi dan Kontraindikasi Pemasangan Implan.....	6
2.1.2 Faktor yang Berperan Dalam Pemasangan Implan.....	6
2.2 Jaringan Tulang	8
2.2.1 Sel Osteoprogenitor	9
2.2.2 Sel Tulang.....	9
2.2.3 Interaksi Antara Osteoblas dan Osteoklas	10
2.3 Periimplantitis	12
2.3.1. Definisi	13
2.3.2 Klasifikasi Periimplantitis	14
2.3.3 Patobiologi Periimplantitis	16
2.3.4 Terapi Periimplantitis	18
2.4 <i>Stem Cells Therapy</i>	20
2.4.1 <i>Mesenchymal Stem Cells</i> dan <i>Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells</i>	21
2.4.2 Sumber & Morfologi <i>Human Umbilical Cord</i>	23
2.4.3 <i>Biomarker</i> dari hUC-MSCs.....	24
2.4.4 Diferensiasi MSCs dan hUCMSCs Menjadi Osteoblas.....	24
2.6 Transforming Growth Factor- β	24
2.7 Interleukin-10.....	26

BAB 3 KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep	29
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep	29
3.3 Hipotesis.....	32

BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian.....	34
4.2 Rancangan Penelitian	34
4.3 Unit Eksperimental.....	35

4.3.1 Kriteria Inklusi	35
4.3.2 Kriteria Eksklusi	35
4.3.3 Kriteria Putus Uji	35
4.3.4 Besar Sampel	35
4.3.5 Teknik Pengambilan Sampel	36
4.4 Variabel Penelitian	37
4.4.1 Variabel Bebas	37
4.4.2 Variabel Tergantung	37
4.4.3 Variabel Terkendali	37
4.5 Definisi Operasional Variabel	38
4.6 Bahan dan Alat Penelitian	39
4.7 Lokasi dan Waktu Penelitian	40
4.8 Cara Kerja	40
4.8.1 Prosedur Isolasi dan Kultur Ekspansi hUCMSCs	40
4.8.2 Pembuatan Model Periimplantitis	43
4.8.4 Prosedur Induksi hUCMSCs Pada Femur Tikus Periimplantitis	44
4.8.5 Terminasi Hewan Coba dan Pengambilan Spesimen Penelitian	45
4.8.6 Pemrosesan dan Pemeriksaan Spesimen Penelitian	46
4.8.7 Pewarnaan Imunohistokimia	46
4.9 Analisis Statistik	48
4.10 Alur Penelitian	49
BAB 5 HASIL PENELITIAN	50
5.1 Perbandingan Ekspresi IL-10 dan TGF- β Antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan	52
5.2 Analisis Ekspresi IL-10	54
5.3 Analisis Ekspresi TGF- β	55

5.4 Uji Beda Antar Kelompok Ekspresi IL-10 dan TGF- β	56
5.5 Uji Beda Antar Kelompok Perlakuan IL-10 dan TGF- β	56
BAB 6 PEMBAHASAN	58
6.1 Pengaruh <i>human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells</i> terhadap IL-10	58
6.2 Pengaruh <i>human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells</i> terhadap TGF- β	60
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN.....	63
7.1 Simpulan	63
7.2 Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN.....	72

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Perbandingan Ekspresi Rerata, Standar Deviasi, Hasil Uji <i>sapphiro-wilk</i> dan <i>levene test</i> ekspresi IL-10 dan TGF- β	52
Tabel 5.2 Hasil Pengukuran Ekspresi IL-10.....	54
Tabel 5.3 Hasil Pengukuran Ekspresi TGF- β	55
Tabel 5.4 Uji Beda Antar Kelompok IL-10 dan TGF- β	56
Tabel 5.5 Uji Beda Ekspresi IL-10 Masing- masing Kelompok Menggunakan <i>Tukey HSD</i>	56
Tabel 5.6 Uji Beda Ekspresi TGF- β Masing- masing Kelompok Menggunakan <i>Tukey HSD</i>	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Skema proses resorpsi tulang.....	11
Gambar 2.2 Gambaran periimplantitis awal.....	15
Gambar 2.3 Gambaran periimplantitis sedang	15
Gambar 2.4 Gambaran periimplantitis sedang	15
Gambar 2.5 Gambaran periimplantitis lanjut	16
Gambar 2.6 <i>Cross-section</i> hUCMSCs.....	24
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian	34
Gambar 4.2 Prosedur pembuatan model periimplantitis	44
Gambar 5.1 Hasil kultur hUCMSCs. Sel pada <i>passage</i> 1(A) dan <i>passage</i> 5(B) ..	50
Gambar 5.2 Gambaran perbedaan area osifikasi antara kelompok kontrol dan perlakuan.....	50
Gambar 5.3 Gambaran osteoblas pada kelompok kontrol	51
Gambar 5.4 Gambaran osteoblas pada kelompok perlakuan.....	51
Gambar 5.5 Diagram rerata ekspresi IL-10 antar kelompok	52
Gambar 5.6 Diagram rerata ekspresi TGF- β antar kelompok	53
Gambar 5.7 Gambaran ekspresi IL-10 pada sel osteoblas.....	54
Gambar 5.8 Gambaran ekspresi TGF- β pada sel osteoblas.....	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik	72
Lampiran 2 <i>Informed Consent</i>	73
Lampiran 3 Analisis Statistik	75
Lampiran 4 Hasil Pemeriksaan Histopatologi	81
Lampiran 5 Data Sheet Antibody Monoklonal IL-10 dan TGF- β	82

DAFTAR SINGKATAN

AKT / PKB	<i>Serine-threonine kinase / protein kinase B</i>
ALP	<i>Alkaline Phosphatase</i>
BIC	<i>Bone-to-implant contact</i>
BMP	<i>Bone Morphogenetic Protein</i>
BM-MSCs	<i>Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells</i>
BMU	<i>Bone multicellular unit</i>
BOP	<i>Bleeding on probing</i>
Cbfa1	<i>Core binding factor a1</i>
CD	<i>Cluster of Differentiaion</i>
CoCl ₂	<i>Cobalt(II)Chloride</i>
COL1A1	Kolagen tipe 1 <i>alpha</i> -1 / kolagen tipe- <i>alpha alpha</i> -1
COL9A1	Kolagen tipe 9 <i>alpha</i> -1
CSIF	Cytokine Synthesis Inhibitory Factor
ECM	<i>Extracellular matrix</i>
FIH	<i>Factor inhibiting HIF</i>
hBD-2	<i>Human beta-defensin 2</i>
HIF	<i>Hypoxia Inducible Factor</i>
HIF-1 α	<i>Hypoxia Inducible Factor 1-α</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HRE	<i>Hypoxia Responsive Element</i>
hUC-MSCs	<i>human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells</i>
IGF	<i>insulin-like growth factor</i>
IL	Interleukin
iNOS	<i>inducible nitric oxide synthase</i>

JAK	Janus Kinase
LPS	Lipopolisakarida
M	Makrofag
MSCs	<i>Mesenchymal stem cells</i>
M-TOR	<i>Mammalian/Mechanistic Target of Rapamycin</i>
M-TORC1	<i>Mammalian Target/Mechanistic of Rapamycin Complex 1</i>
MyD88	Myeloid differentiation primary response 88
Nf κ B	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
OPG	<i>Osteoprotegerin</i>
OprD2	<i>Outer membrane protein</i>
P	<i>Passage</i>
PAMPS	<i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PTH	Parathyroid Hormone
PDGF	<i>Platelet derived growth factor</i>
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
Ocn	<i>Osteocalcin</i>
RANK	<i>Receptor Activator of Nuclear factor of Kappa β</i>
RANKL	<i>Receptor Activator of Nuclear factor of Kappa β Ligand</i>
RUNX-2	<i>Runt-related Transcription Factor-2</i>
Smad	<i>Mother against decapentaplegic homolog</i>
STAT	<i>Signal Transducer and Activators of Transcription</i>
Sox	<i>SRY-Box Transcription Factor</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>