

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**MEKANISME KOMBINASI *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells*
(hUCMSCs) DAN SCAFFOLD HA-TCP UNTUK REGENERASI BONE
LOSS PADA MODEL PERIIMPLANTITIS**

(Penelitian eksperimental pada Rattus Norvegicus)

DISERTASI



**VIVIN ARIESTANIA
NIM 021810173008**

**PROGRAM STUDI DOKTOR
ILMU KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**MEKANISME KOMBINASI *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells*
(hUCMSCs) DAN SCAFFOLD HA-TCP UNTUK REGENERASI BONE
LOSS PADA MODEL PERIIMPLANTITIS**

(Penelitian eksperimental pada Rattus Norvegicus)

DISERTASI



**VIVIN ARIESTANIA
NIM 021810173008**

**PROGRAM STUDI DOKTOR
ILMU KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

MEKANISME KOMBINASI *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (hUCMSCs) DAN SCAFFOLD HA-TCP UNTUK REGENERASI BONE LOSS PADA MODEL PERI IMPLANTITIS

(Penelitian eksperimental pada *Rattus Norvegicus*)

DISERTASI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Gigi
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya**

Oleh :

**VIVIN ARIESTANIA
NIM : 021810173008**

Menyetujui

Promotor



**Prof. Dr. Nike Hendrijantini ,drg., M.Kes.,
Sp.Prost(K)**
NIP 195910061986012001

Ko Promotor



**Prof. Dr. Chiquita Prahasanti
S.drg., Sp. Perio (K)**
NIP 195809091985032001

**Koordinator Program Studi
Doktor Ilmu Kedokteran Gigi**



Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp Ort (K)
NIP 195601071981031003

**PENETAPAN PANITIA PENGUJI
DISERTASI TERTUTUP**

**Disertasi ini telah di uji pada Ujian Tertutup
tanggal : 23 Agustus 2022**

Ketua : Prof. Dr. Rini Devijanti Ridwan, drg., M.Kes.

Anggota :

- 1. Prof. Dr. Nike Hendrijantini ,drg., M.Kes., Sp.Pros (K) (Promotor)**
- 2. Prof. Dr. Chiquita Prahasanti S, drg., Sp. Perio (K) (Ko-Promotor)**
- 3. Prof. Dr. R. Darmawan Setijanto., drg., M.Kes**
- 4. Dr. Eha Renwi Astuti, drg., M.Kes., Sp.RKG (K)**
- 5. Dr. Michael Josef Kridanto Kamadjaja. drg., M.Kes., Sp.Pros (K)**
- 6. Prof. Dr. Aulanni'am., drh, DES**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini saya :

Nama : VIVIN ARIESTANIA, DRG. Sp.PROS
NIM : 021810173008
Program Studi : ILMU KEDOKTERAN Gigi
Alamat / No. Telp : KALIJUDAN NO. 1 SURABAYA

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Disertasi saya ini adalah asli dan benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas namakan saya, serta bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiatism) dari hasil karya orang lain. Disertasi belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik baik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pemyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh. Karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya,

Yang membuat pernyataan,



NIM. 021810173008

UCAPAN TERIMAKASIH



Segala puji dan syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan perkenanNya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi. Penelitian dan disertasi ini dapat dilaksanakan dan diselesaikan dengan atas bimbingan, arahan, perbaikan dan bantuan dari banyak pihak, oleh karena itu perkenankan saya untuk mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

Prof. Dr. Nike Hendrijantini, drg., M.Kes., Sp.Pros (K), selaku guru, Pembimbing Akademik, Promotor yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan jenjang Doktor. Terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada beliau yang selalu memberikan bimbingan, dukungan, arahan selama saya menempuh pendidikan ini, terutama dalam melakukan penelitian dan penulisan disertasi.

Prof. Dr. Chiquita Prahasanti S., drg., Sp.Perio (K) atas kesediaan beliau menjadi Ko-promotor, selalu menyempatkan waktu untuk memberikan bimbingan, dukungan dan arahan di tengah kesibukannya. Terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas wawasan dan kesempatan, pemikiran yang luas serta semangat positif yang diberikan dalam penelitian dan penulisan disertasi.

Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Moh. Nasich, SE., MT., Ak selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan, ijin, dan fasilitas yang telah diberikan untuk menempuh dan menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.

Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, Prof. Dr. Ira Widjiastuti, drg., M.Kes., Sp.KG (K) selaku Wadep I, Dr. Muhammad Lutfi, drg., M.Kes selaku Wadep II, Andra Rizkiawan, drg., PhD., Sp.BM selaku Wadep III beserta seluruh jajarannya, atas kesempatan yang telah diberikan untuk menempuh pendidikan ini.

Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort (K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Gigi Jenjang Doktor yang telah memberikan banyak bantuan dan dukungan dalam melaksanakan pendidikan, penelitian, dan setiap tahap ujian yang ditempuh dalam pendidikan.

Prof. Maria Lucia Inge Lusida, dr., M.Kes., Ph.D sebagai ketua *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga atas ijin penggunaan fasilitas laboratorium selama saya melaksanakan penelitian.

Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes, yang telah bersedia menyediakan waktu untuk konsultasi ditengah kesibukan beliau yang begitu padat serta memberi masukan dan bimbingan yang sangat berharga dalam penelitian dan penyusunan disertasi.

Dr. Taufan Brahmantoro, drg., M.Kes yang telah membantu memberikan masukan, kritik dan saran atas penyusunan disertasi ini.

Prof. Dr. Tuti Kusumaningsih, drg., M.Kes.(alm) yang telah memberikan masukan dan bimbingan yang sangat berharga dalam penelitian dan penyusunan disertasi.

Prof. Dr. R. Darmawan Setijanto., selaku penguji yang telah bersedia menjadi penguji ditengah kesibukan beliau sehingga dapat memberikan masukan dan bimbingan dalam penulisan disertasi.

Prof. Dr. Aulanni'am., drh., DES selaku penguji yang telah bersedia menjadi penguji ditengah kesibukan beliau sehingga dapat memberikan masukan dan bimbingan dalam penulisan disertasi

Dr. Eha Renwi Astuti, drg., M.Kes., SpRKG (K) yang telah memberikan masukan dan bimbingan yang sangat berharga dalam penelitian dan penyusunan disertasi.

Dr. Michael Josef K. drg., M.Kes., Sp.Pros (K) yang telah memberikan masukan dan bimbingan yang sangat berharga dalam penelitian dan penyusunan disertasi.

Rektor Universitas Hang Tuah Surabaya, Prof. Dr. Ir. Supartono M.M., CIQAR yang telah mengizinkan dan memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan jenjang doktor di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya.

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya, Dr. R.A., Nora Lelyana, drg., M.H.Kes., FICD, WD1 Dr Kristanti Parisihni, drg., M.Kes., WD2 Dr Syamsulina Revianti, drg., M.Kes., WD3 Dr. Arya Brahmanta, drg., Sp.Ort., Direktur RSGM drg Lita Agustia., M.H.Kes yang telah mengizinkan dan memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan jenjang doktor di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya.

Kepala Bagian Prostodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah drg. Chaterina Diah Nanik, drg., Sp.Pros dan staf pengajar Prostodonsia Prof. Dr. Arifzan Razak, drg., M.Kes., Sp.Pros., (K), drg. Widaningsih, Sp.Pros, drg. Paulus Budi Teguh, Sp.Pros., Meinar Nur Ashrin, drg., PhD, Anindita Apsari, drg., Sp.Pros, Rizko Wira, drg., Sp.Pros, IGAM Oka Lestari, drg., MAP yang telah mengizinkan dan memberikan kesempatan serta dorongan dan semangat kepada saya untuk mengikuti pendidikan jenjang doktor di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya.

Terima kasih yang tulus saya ucapkan kepada staf pengajar di Program Doktor Ilmu Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu pengetahuan dasar dan terapan yang sangat berharga dan bermanfaat dalam penyusunan disertasi.

Dr. Purwati, dr., Sp.PD., K-PTI, FINASIM, selaku ketua *Stem Cells Research and Development Center* Universitas Airlangga atas ijin penggunaan fasilitas laboratorium selama saya melaksanakan penelitian. Eryk Hendrianto, S.Si, M.Si, Deya Karsari, drg, M.Si, Aristika Dinar Yanti, drh, M.Si, Nora Ertanti, drh, M.Si, Risty, Igo, dan seluruh staf laboratorium Stem Cells Research and Development Center Universitas Airlangga yang telah memberikan bantuan dalam pelaksanaan penelitian.

Endah Sujani S,Si, Mas Ari, mb Uma terima kasih atas bantuannya dalam pemeriksaan di laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Wibi Irawan, terima kasih atas bantuannya dalam pemeriksaan di Departemen Laboratorium Biokimia Biomolekuler Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya..

Terimakasih juga saya ucapkan bagi teman-teman di Program Studi Doktoral Ilmu Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga angkatan 2018, terutama drg Aprilia, Sp.KG, Dr. Devi Rianti, drg., M.Kes, Devi Eka Juniarti drg., M.Kes, Sp.KG terima

kasih atas bantuan dan masukannya dalam penulisan disertasi ini, dan teman-teman lainnya Dr. Alexander Patera Nugraha, drg., M.Imun, Dr. Mefina Kuntjoro, drg., M.Kes., Sp.Pros(K)., Dr. Eric Priyo Prasetyo, drg., M.Kes., Sp.KG, serta semua yang tidak bisa disebutkan satu persatu tidak mengurangi rasa penghargaan saya. Terimakasih atas saran, semangat, dukungan, kebersamaan dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan ini.

Terimakasih juga saya ucapkan bagi teman-teman di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang tuah, terutama Dr. Rima Parwati Sari, drg., M.Kes, Dr. Endah Wahjuningsih, drg., M.Kes, Aulia Dwi Maharani, drg., M.Kes., Bunga Fauzia, drg., Fitri Puji Rahayu, S.E, Erik Duwijayanti, Amd. Dwiane Risalona S.Psi, Faisal Racmat Romadhoni S.Kom, Cahyo Kuncoro S.AP, Supriyanto, ST., Miq Angkasa, Kurnia Chomarrudin Basyar Amd., Ika Dewi Noviyanti, Amd., Arofatur Nur Ainiah, S.Pd, Nanda Budiarto, Amd. Terima kasih atas bantuan dalam penulisan disertasi ini, dan teman-teman lainnya yang tidak bisa disebutkan satu persatu tidak mengurangi rasa penghargaan saya.

Terima kasih dan penghargaan yang luar biasa dan tak terhingga kepada suami saya Rudi Setiawan, S.STP., M.Si., M.H., dan putra kebanggaan saya Rajendra Hadyan Putra Setiawan atas ijin, pengertian, kesabaran, pengorbanan, dukungan dan doa selama saya menempuh pendidikan ini.

Pendidikan ini dapat diselesaikan tidak terlepas dari dukungan keluarga, terimakasih yang tulus saya sampaikan pada orang tua saya, R.Prasetijo Soekirman (alm), RR. Hariwitarti, S.K.M , Sylvana Erlina, S.PD.,serta saudara-saudara saya Siska Savitri S.P, Yusuf Wibisono S.P., terima kasih atas doa-doanya, dukungan dan semangat yang diberikan selama saya menempuh pendidikan ini.

Semua pihak tanpa mengurangi rasa hormat yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu dalam penelitian dan penulisan disertasi ini.

Besar harapan saya penelitian ini dapat bermanfaat bagi kemajuan Ilmu Kedokteran Gigi khususnya bidang Prostodonsia dan semoga Allah SWT selalu melimpahkan keberkahan dan kekuatan bagi kita semua sehingga dapat mengemban dan berbagi ilmu pengetahuan untuk kepentingan kemanusiaan. Aamiin ya robbal' Alamin.

Surabaya, 2022

Penulis

ABSTRAK

MEKANISME KOMBINASI *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (hUCMSCs) DAN *SCAFFOLD* HA-TCP UNTUK REGENERASI *BONE LOSS* PADA MODEL *PERIIMPLANTITIS*

(Penelitian eksperimental pada *Rattus norvegicus*)

Latar belakang : Defek tulang akibat kasus *periimplantitis* merupakan tantangan terbesar dibidang kedokteran gigi yang sampai saat ini belum ada terapinya selain terapi *debridement*. *Scaffold* merupakan struktur pengganti sementara dari matriks ekstraseluler yang rusak. Kelemahan penggunaan *scaffold* jenis biomaterial tunggal yang terbuat dari polimer alami adalah kekuatan mekanik rendah dan cepat terdegradasi, sehingga diperlukan kombinasi dengan bahan lain untuk menutupi kelemahan tersebut. *Mesenchymal stem cells* (MSCs) merupakan suatu alternatif untuk terapi regenerasi tulang. Penelitian pendahuluan dengan menggunakan *Mesenchymal Stem Cell* dari tali pusat bayi menunjukkan potensi osteogenik yang baik. Scaffold HA-TCP juga merupakan suatu pilihan bahan yang bermanfaat untuk regenerasi tulang. Penggabungan hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP diharapkan untuk mempercepat proses regenerasi tulang pada *bone loss* akibat *periimplantitis*. **Tujuan :** menjelaskan mekanisme kombinasi hUCMSCs dan scaffold HA-TCP untuk regenerasi *bone loss* pada *periimplantitis* serta membuktikan kemampuan percepatan regenerasi tulang. **Metode :** Ada 2 tahapan penelitian. Tahap 1 uji *in vitro* dilakukan karakterisasi HUCMSCs melalui *flowcytometry* dan kultur sel, kemudian dilakukan uji cytotoxicity HUCMSCs dengan *scaffold* serta uji perlekatan antara keduanya. Tahap 2 uji *in vivo* dengan cara melakukan perlakuan terhadap 70 ekor tikus jantan yang dipasang implan di area *femur* kemudian dibagi menjadi 10 kelompok yaitu KN2 dan KN4, KP2 dan KP4, KPA2 dan KPA4, KPU2 dan KPU4, KPAU2 dan KPAU4. Pada minggu ke-2 dan minggu ke-4 hewan diterminasi. Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia TNF- α , IL-1 β , Runx2, COL-1, LL-37, dan pemeriksaan HE osteoblas, osteoklas, dan BIC. **Hasil :** Terdapat penurunan ekspresi TNF- α , IL-1 β dibandingkan kelompok kontrol pada minggu ke-2 dan ke-4 yang artinya terapi tersebut mampu menurunkan inflamasi, terdapat peningkatan ekspresi LL-37 dibandingkan kelompok kontrol pada minggu ke-2 dan ke-4 yang artinya memiliki kemampuan sebagai antibakteri dan terdapat peningkatan ekspresi Runx2, COL-1, osteoblas, dan BIC dibandingkan kelompok kontrol pada minggu ke-2 dan ke-4 yang artinya terjadi proses osteogenik. **Kesimpulan :** Pemberian kombinasi hUCMSC dan *scaffold* HA-TCP pada minggu ke-2 sudah mampu menurunkan proses inflamasi pada kondisi *periimplantitis*, meningkatkan antibakteri dan juga memiliki efek osteogenik didalam regenerasi tulang.

Kata kunci: *human umbilical cord mesenchymal stem cells, scaffold, HA-TCP, periimplantitis, bone remodelling*

ABSTRACT

MECHANISM OF Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUCMSCs) AND SCAFFOLD HA-TCP COMBINATION FOR BONE LOSS REGENERATION IN PERIIMPLANTITIS MODELS (Experimental research on *Rattus norvegicus*)

ABSTRACT

Background: Bone defects caused by periimplantitis are the biggest challenges in dentistry, there is no therapy until now other than debridement therapy. Scaffold is a temporary replacement structure of the damaged extracellular matrix. The disadvantage of using a single dose of biomaterial scaffold made from natural polymers is that it has low mechanical strength and is rapidly degraded, so it is necessary to combine it with other materials to cover these weaknesses. Mesenchymal stem cells (MSCs) is a material that is currently used for bone regeneration. Preliminary experimental studies using human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUCMSCs) have shown good osteogenic potential. Scaffold HA-TCP ones of materials alternatif that is currently used for bone regeneration. The combination of hUCMSCs and scaffold HA-TCP is a good therapy to treat bone loss due to periimplantitis. **Objectives:** To explain mechanism combination hUCMSCs and scaffold HA-TCP for bone loss regeneration by periimplantitis and to prove the osteogenic accelerate ability. **Methods:** There were 2 stages of research. Stage 1 in vitro characterization of hUCMSCs through flowcytometry and cell culture, then conducted cytotoxicity test of hUCMSCs with scaffold as well as the attachment test between those two. Stage 2 in vivo conducting an in vivo test by performing therapy on 70 male rats implanted in the femur area then divided into 10 groups, that are KN2 and KN4, KP2 and KP4, KPA2 and KPA4, KPU2 and KPU4, KPAU2 and KPAU4. At week 2 and week 4 the animals were terminated. TNF- α , IL-1 β , Runx2, COL-1 LL-37 expression were examined using IHC and osteoblasts, osteoclasts, BIC were examined using HE. **Results:** There was an expression decrease TNF- α , IL-1 β compared in control groups in 2 weeks and 4 weeks which means that this therapy is capable to reduce inflammation, there was expression increase LL-37 compared by control groups in 2 weeks and 4 weeks, which means it has antibacterials ability and there was expression increase of Runx2, COL-1, osteoblasts and BIC compared by control groups in 2 weeks and 4 weeks that proves it has osteogenic effect. **Conclusion:** The combination hUCMSC and scaffold HA-TCP in 2 weeks is capable to reduce the inflammatory process in periimplantitis and also has an osteogenic effect in bone regeneration

Keywords: human umbilical cord mesenchymal stem cells, Scaffold, HA-TCP, periimplantitis, bone remodeling

RINGKASAN

Perawatan gigi tiruan implan merupakan perawatan rehabilitasi untuk penggantian gigi tiruan yang paling banyak diminati dan dipilih sebagai alternatif utama, karena pemakaiannya seperti gigi asli yang tanpa harus dilepas sehingga lebih nyaman. Perawatan tersebut merupakan bagian perawatan di bidang gigi tiruan, yang mayoritas dilakukan pada penderita lanjut usia. Perawatan yang paling diminati saat ini adalah gigi tiruan implan. Pada proses pemasangan gigi tiruan implan sering dijumpai kegagalan pada pemasangannya. Kegagalan pada proses pemasangan implan ini biasanya disebabkan oleh karena terjadi infeksi bakteri dari rongga mulut. Bakteri yang sering menyebabkan peradangan pada implan yang biasa disebut *periimplantitis* adalah *P. gingivalis* atau *A. actynomecetemcomitans*. Gambaran klinis terjadinya *periimplantitis* salah satunya adalah terjadinya *bone loss* disekitar implan.

Penelitian eksperimental terbaru dengan pendekatan *tissue engineering* yaitu menggabungkan antar 2 metode terbaru didalam menangani terjadinya *bone loss* yang diakibatkan oleh karena *periimplantitis*. Dua metode yang digunakan adalah penggabungan terapi menggunakan MSCs yang berasal dari *umbilical cord* atau yang biasa dikenal dengan *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (HUCMSCs) dan menggunakan *scaffold* yang berasal dari bahan HA-TCP. Peran *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) didalam proses regenerasi pada tulang mandibula sudah pernah dilakukan dan hasilnya cukup baik. Peranan *scaffold* yang berasal dari HA-TCP juga sangat membantu dalam proses regenerasi tulang yang mengalami kerusakan atau defek.

Saat ini, *mesenchymal stem cell* yang berasal dari tali pusat bayi (hUCMSCs) yang bersifat multipoten, mulai banyak dipertimbangkan sebagai pilihan MSC dan mulai banyak disimpan di tempat penyimpanan jaringan sebagai alternatif terapi sel punca berbagai macam

penyakit atau kelainan, akan tetapi penelitian hUCMSCs untuk aplikasi rekayasa jaringan tulang mandibula juga belum pernah dilakukan sampai saat ini.

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan keberhasilan dan menjelaskan mekanisme regenerasi tulang femur pada tikus yang telah dipasang implan dan dibuat peradangan menggunakan LPS *P. Gingivalis* dengan pemberian hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP.

Penelitian ini adalah *true experimental* dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Sebanyak 70 ekor tikus Wistar jantan dibagi ke dalam 7 kelompok masing-masing kelompok 7 ekor yaitu kelompok tikus kontrol normal (*sham surgery*) (KN), kelompok tikus model *periimplantitis* pada minggu ke 2 (KP2) dan ke 4 (KP4), kelompok tikus model *periimplantitis* yang diberi terapi *scaffold* HA-TCP selama 2 minggu (KPA2) dan 4 minggu (KPA4), kelompok tikus model *periimplantitis* yang diberi terapi hUCMSCs pada minggu ke 2 (KPU2) dan ke 4 (KPU4), kelompok tikus model *periimplantitis* yang diberi terapi kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP pada minggu ke 2 (KPAU2) dan ke-4 (KPAU4). Variabel tergantung yang digunakan berupa penanda diferensiasi osteoblastogenesis yaitu Runx2, COL-1 dan BIC, serta jumlah sel osteoblas yang dihasilkan. Selain itu penanda proses menurunnya inflamasi digunakan variabel tergantung pemeriksaan TNF- α , IL-1 β dan LL-37 sebagai antibakteri.

Tikus model *periimplantitis* yang diberi terapi kombinasi jumlah sel osteoblas dan luas *bone implant contact* (BIC) tulang femurnya yang lebih tinggi dibandingkan tikus yang dilakukan *sham surgery* (KN). Hal ini menunjukkan model tikus *periimplantitis* yang digunakan pada penelitian ini dapat mewakili kondisi peradangan.

Dengan pemberian hUCMSC dan kombinasi *scaffold* HA-TCP didapatkan diferensiasi osteoblastogenesis yang lebih tinggi pada tikus model *periimplantitis* yang diberikan terapi tersebut, ditunjukkan dengan ekspresi Runx2 dan COL-1 yang lebih tinggi serta dibuktikan dengan jumlah sel osteoblas yang juga lebih banyak dibandingkan kontrol ($p < 0,05$). Setelah

terbukti terjadi diferensiasi MSC pada hUCMSC menjadi sel osteoblas yang lebih banyak, dilakukan juga evaluasi kemampuannya dalam melakukan pembentukan dan mineralisasi tulang. Pada penelitian ini didapatkan ekspresi kolagen tipe 1 sebagai protein utama matriks tulang yang lebih tinggi pada tikus *periimplantitis* yang diberikan hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP. Secara keseluruhan didapatkan area BIC tulang yang lebih luas pada tikus *periimplantitis* yang diberikan kombinasi hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP sehingga terbukti pemberian terapi rekayasa jaringan ini dapat memperbaiki kondisi *periimplantitis*.

Kesimpulan penelitian ini adalah hUCMSCs dan *scaffold* HA-TCP merupakan salah satu terapi alternatif didalam meningkatkan regenerasi tulang yang mengalami *periimplantitis*.

DAFTAR ISI

SAMPUL LUAR.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PANITIA PENGUJI.....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
ABSTRAK.....	vii
RINGKASAN DISERTASI.....	ix
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	8
1.3.1 Tujuan umum penelitian.....	8
1.3.2 Tujuan khusus penelitian.....	8
1.4 Manfaat Penelitian.....	9
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	9
1.4.2 Manfaat Praktis.....	10
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1 <i>Periimplantitis</i>	11
2.1.1 Gambaran Klinis <i>Periimplantitis</i>	14
2.1.2 Patobiologi <i>Periimplantitis</i>	14
2.2 Tulang.....	18
2.2.1 Struktur Penyusun Tulang.....	19
2.2.2 Sel Tulang.....	19
2.2.3 Mekanisme resorpsi tulang alveolar.....	22
2.2.4 Mekanisme reparasi dan regenerasi tulang alveolar.....	26
2.2.5 Osteoblastogenesis.....	32
2.3 <i>Tissue Engineering</i>	33
2.3.1 <i>Stem Cell</i>	34
2.3.2 <i>Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells</i>	38
2.3.3 Diferensiasi MSCs menjadi osteoblas.....	39
2.3.4 <i>Scaffold</i>	42
2.3.5 <i>Hydroxyapatite</i>	44
2.3.5.1 Struktur.....	44
2.3.5.2 <i>Tricalcium Phosphate</i>	47
2.3.6 <i>Growth Factors</i>	49
2.4 LL-37 / <i>Human Antimicrobial Peptide</i> (AMP).....	49
2.5 <i>Run-Related Transcription Factor-2</i>	53
2.6 <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> (TNF- α).....	54

2.7 <i>Interleukin 1 Beta</i> (IL-1 β).....	56
2.8 Kolagen tipe 1 (COL-1).....	56
2.9 Osteoblas.....	57
2.10 Osteoklas.....	58
2.11 <i>Bone Implant Contact</i> (BIC).....	60
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	62
3.1 Kerangka Konsep.....	62
3.2 Hipotesis.....	66
BAB 4 METODE PENELITIAN	68
4.1 Jenis Penelitian.....	68
4.2 Rancangan Penelitian.....	69
4.3 Populasi.....	71
4.4 Sampel Penelitian.....	71
4.4.1 Kriteria Inklusi.....	71
4.4.2 Kriteria Eksklusi.....	71
4.4.3 Kriteria Putus Uji.....	72
4.4.4 Besar Sampel.....	72
4.4.5 Teknik Pengambilan Sampel.....	72
4.5 Variabel Penelitian.....	74
4.5.1 Variabel Bebas.....	74
4.5.2 Variabel Tergantung.....	74
4.5.3 Variabel Terkendali.....	74
4.6 Definisi Operasional Variabel.....	75
4.7 Bahan dan Alat Penelitian.....	77
4.8 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	79
4.9 Cara Kerja.....	80
4.9.1 Prosedur Isolasi dan Kultur Ekspansi HUCMSCs	80
4.9.2 Karakteristik HUCMSCs.....	82
4.9.3 Pemeriksaan Imunositokimia.....	82
4.9.4 Pemeriksaan <i>Flowcitometry</i>	83
4.9.5 Uji Perlekatan <i>Scaffold</i> HA-TCP pada HUCMSCs secara in vitro.....	84
4.9.6 Uji Toksisitas HUCMSCs terhadap <i>scaffold</i> HA+TCP dengan <i>MTT-Assay</i>	85
4.9.7 Pembenihan <i>seeding</i> HUCMSCs pada <i>Scaffold</i> HA-TCP.....	85
4.9.8 Pembuatan <i>bone loss</i> pada model <i>periimplantitis</i>	86
4.9.9 Prosedur injeksi kombinasi HUCMSCs dan <i>scaffold</i> HA-TCP pasca <i>seeding</i> pada femur tikus <i>bone loss</i>	87
4.9.10 Terminasi hewan coba dan pengambilan spesimen penelitian.....	87
4.9.11 Pemrosesan dan pemeriksaan spesimen penelitian.....	88
4.9.12 Pewarnaan dan Pembacaan <i>Hematoxylin Eosin</i> (HE).....	89
4.9.13 Pewarnaan Imunohistokimia (IHC).....	91
4.10 Alur Penelitian.....	94
4.11 Kelaikan Etik.....	96
BAB 5 HASIL PENELITIAN	97
5.1 Deskripsi hasil penelitian <i>in vitro</i> (tahap 1).....	97

5.1.1	Isolasi dan Kultur hUCMSCs.....	97
5.1.2	Karakteristik hUCMSCs.....	97
5.1.3	Uji Viabilitas (Cytotoxicity) hUCMSCs terhadap Scaffold HA-TCP.....	99
5.1.4	Uji perlekatan dan analisa hUCMSCs yang melekat pada <i>scaffold</i> HA-TCP menggunakan BrDU dengan pemeriksaan <i>confocal lightning scanning microscope</i> (CLSM).....	102
5.2	Deskripsi hasil penelitian in vivo (tahap II).....	104
5.2.1	Hasil pemeriksaan imunohistokimia (IHC) variabel inflamasi.....	104
5.2.1.1	Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi LL-37.....	105
5.2.1.2	Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi TNF- α	108
5.2.1.3	Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi IL-1 β	111
5.2.2	Hasil pemeriksaan IHC variabel <i>remodelling</i> tulang.....	114
5.2.2.1	Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi Runx2.....	114
5.2.2.2	Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi COL-1.....	117
5.2.2.3	Hasil pemeriksaan histopatologi jumlah ekspresi Osteoblas.....	120
5.2.2.4	Hasil pemeriksaan histopatologi jumlah ekspresi Osteoklas.....	123
5.2.2.5	Hasil pemeriksaan histopatologi jumlah luas BIC (<i>Bone Implant Contact</i>).....	126
5.3	Hubungan kausalistik antar variabel yang diteliti.....	129
5.3.1	Analisa jalur kausalistik antar variabel kelompok minggu 2.....	130
5.3.2	Analisa jalur kausalistik antar variabel kelompok minggu 4.....	131
BAB 6 PEMBAHASAN.....		132
6.1	Isolasi dan Kultur hUCMSCs	134
6.2	Karakteristik hUCMSCs.....	134
6.3	Uji biokompatibilitas toksisitas dan perlekatan hUCMSCs terhadap scaffold HA-TCP.....	137
6.4	Mekanisme <i>Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells</i> (hUCMSCs) dan scaffold HA-TCP terhadap ekspresi LL-37 pada proses inflamasi.....	140
6.5	Mekanisme <i>Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells</i> (hUCMSCs) dan scaffold HA-TCP terhadap ekspresi TNF- α pada proses inflamasi.....	143
6.6	Mekanisme <i>Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells</i> (hUCMSCs) dan scaffold HA-TCP terhadap ekspresi IL-1 β pada proses inflamasi.....	144
6.7	Mekanisme <i>Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells</i> (hUCMSCs) dan scaffold HA-TCP terhadap ekspresi Runx2 pada proses osteoblastogenesis.....	145
6.8	Mekanisme <i>Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells</i> (hUCMSCs) dan scaffold HA-TCP terhadap ekspresi COL-1 pada proses osteoblastogenesis.....	147
6.9	Mekanisme <i>Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells</i> (hUCMSCs) dan scaffold HA-TCP terhadap jumlah osteoblas pada proses osteoblastogenesis.....	148
6.10	Mekanisme <i>Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells</i> (hUCMSCs) dan scaffold HA-TCP terhadap jumlah osteoklas pada proses osteoclastogenesis.....	150
6.11	Mekanisme <i>Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells</i> (hUCMSCs) dan scaffold HA-TCP terhadap jumlah BIC pada proses osteoblastogenesis	151
6.12	Mekanisme kombinasi hUCMSCs dan <i>scaffold</i> HA-TCP dalam menurunkan inflamasi akibat <i>periimplantitis</i>	154
6.13	Mekanisme hUCMSCs dan scaffold HA-TCP sebagai perawatan <i>bone remodelling</i>	154

6.14. Analisis Jalur Mekanisme Remodeling Tulang pada proses penyembuhan <i>periimplantitis</i>	160
6.14.1 Analisis Jalur Mekanisme Remodeling Tulang pada proses penyembuhan <i>periimplantitis</i> pada minggu ke-2.....	160
6.14.2 Analisis Jalur Mekanisme Remodeling Tulang pada proses penyembuhan <i>periimplantitis</i> pada minggu ke-4.....	162
6.15 Temuan baru.....	163
6.16 Keterbatasan penelitian.....	164
BAB 7 PENUTUP	165
7.1 Kesimpulan.....	165
7.2 Saran.....	166
DAFTAR PUSTAKA	167
LAMPIRAN	194

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	(A) Gambaran radiografi berupa cekungan defek tulang pada kondisi peri implantitis yang disebabkan karena retensi semen dan crown yang tidak tertutup dengan penuh (B) Cekungan seperti defek tulang yang diakibatkan retensi semen yang berlebihan (C) Tanda panah menunjukkan retensi semen yang berlebihan antara tepi <i>crown</i> dan <i>abutment</i> sehingga <i>crown</i> tidak duduk sempurna dan mengakibatkan oklusi yang berlebihan.....	11
Gambar 2.2	Komponen penyusun tulang	18
Gambar 2.3	Kondisi homeostasis dan inflamasi terjadinya resorpsi tulang pada jaringan periodontal.....	24
Gambar 2.4	Skema aktivitas osteoklas pada proses terjadinya resorpsi tulang.....	25
Gambar 2.5	Pembentukan dan resorpsi tulang.....	31
Gambar 2.6	Area <i>tissue engineering</i> dalam regenerasi jaringan periodontal.....	33
Gambar 2.7	<i>Mesengensis</i>	37
Gambar 2.8	<i>Scaffold</i> HA-TCP.....	42
Gambar 2.9	Pendekatan <i>Tissue engineering</i> untuk regenerasi jaringan periodontal menggunakan kombinasi <i>stem cells</i> dan <i>scaffold</i>	44
Gambar 2.10	Struktur HA.....	45
Gambar 2.11	Aktivitas biologi LL-37.....	51
Gambar 2.12	Osteoblastogenesis terregulasi pensinyalan BMPs/Wnt melalui Runx2 dan Osterix.....	53
Gambar 2.13	Peran Runx2 pada osteoblas.....	54
Gambar 2.14	Regulasi pembentukan dan fungsi osteoklas.....	59
Gambar 2.15	(A) Tulang dengan defek yang sedang dalam masa penyembuhan membentuk tulang baru dan area defek (B) Tulang tibia tanpa defek dihitung menggunakan skala kotak-kotak untuk menganalisa luas tulang trabekula..... (a) Eksperimen implan titanium dengan lubang-lubang setelah 8 minggu proses penyembuhan pada maksila tulang babi (b) ROI untuk evaluasi terbentuknya tulang baru.....	61
Gambar 3.1	Kerangka konsep.....	62
Gambar 4.1	Rancangan Desain Penelitian.....	68
Gambar 4.2	Perhitungan BIC.....	90
Gambar 4.3	Alur penelitian.....	94
Gambar 5.1	Morfologi HUCMSCs pada <i>passage</i> keempat berbentuk memanjang dan confluent 80%.....	97
Gambar 5.2	Morfologi HUCMSCs.....	98
Gambar 5.3	Karakteristik HUCMSCs pada <i>passage</i> keempat.....	99
Gambar 5.4	Uji <i>MTT Assay</i> HUCMSCs yang diberi <i>scaffold</i> HA-TCP.....	100
Gambar 5.5	Diagram batang mean dan SD viabilitas HUCMSCs dan <i>scaffold</i> HA-TCP dengan <i>MTT-Assay</i>	101

Gambar 5.6	Diagram batang rerata dan SD perlekatan HUCMSCs dan <i>scaffold</i> HA-TCP dengan BrDU.....	103
Gambar 5.7	Perlekatan HUCMSCs dengan <i>scaffold</i> HA-TCP menggunakan BrDU.....	103
Gambar 5.8	Gambaran hasil pemeriksaan imunohistokimia LL-37 pada daerah peri-implan (diberi kotak dengan pembesaran 1000x).....	105
Gambar 5.9	Diagram batang rerata dan SD ekspresi LL-37 antar kelompok....	106
Gambar 5.10	Gambaran hasil pemeriksaan imunohistokimia TNF- α pada daerah <i>periimplant</i> (diberi kotak dengan pembesaran 1000x).....	108
Gambar 5.11	Diagram batang rerata dan simpang baku (SD) ekspresi TNF- α antar kelompok.....	110
Gambar 5.12	Gambaran hasil pemeriksaan imunohistokimia IL-1 β pada daerah <i>periimplant</i> (diberi kotak dengan pembesaran 1000x).....	111
Gambar 5.13	Diagram batang rerata dan simpang baku (SD) ekspresi IL-1 β antar kelompok.....	112
Gambar 5.14	Gambaran hasil pemeriksaan imunohistokimia Runx2 pada daerah <i>periimplant</i> (diberi kotak dengan pembesaran 1000x).....	115
Gambar 5.15	Diagram batang rerata dan simpang baku (SD) ekspresi Runx2 antar kelompok.....	116
Gambar 5.16	Gambaran hasil pemeriksaan imunohistokimia COL-1 pada daerah peri-implan (diberi kotak dengan pembesaran 1000x).....	118
Gambar 5.17	Diagram batang rerata dan simpang baku (SD) ekspresi LL-37 antar kelompok.....	119
Gambar 5.18	Gambaran hasil pemeriksaan <i>Hematoxylin Eosin</i> (HE) Osteoblas pada daerah peri-implant (diberi kotak dengan pembesaran 1000x).....	121
Gambar 5.19	Diagram batang rerata dan simpang baku (SD) ekspresi osteoblas antar kelompok.....	121
Gambar 5.20	Gambaran hasil pemeriksaan <i>Hematoxylin Eosin</i> (HE) ekspresi Osteoklas antar kelompok.....	124
Gambar 5.21	Diagram batang rerata dan simpang baku (SD) ekspresi osteoklas antar kelompok.....	124
Gambar 5.22	Gambaran HPA dari hasil pewarnaan <i>Hematoxylin Eosin</i> (HE) terhadap luas area tulang yang terbentuk pada daerah disekeliling implan (BIC).....	127
Gambar 5.23	Diagram batang rerata dan simpang baku (SD) luas BIC antar kelompok	127
Gambar 5.24	Hasil analisis jalur mekanisme pembentukan BIC yang diberi diberi <i>scaffold</i> HA-TCP dan hUCMSCs pada minggu ke-2.....	130
Gambar 5.25	Hasil analisis jalur mekanisme pembentukan BIC yang diberi diberi <i>scaffold</i> HA-TCP dan hUCMSCs pada minggu ke-4.....	131

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Deskripsi rerata, simpang baku (SD) dan uji beda antar kelompok (Anova) hasil persentasi viabilitas (<i>cytotoxicity</i>) hUCMSCs setelah diberi <i>scaffold</i> HA-TCP.....	101
Tabel 5.2	Deskripsi rerata, standar deviasi (SD) dan uji <i>Mann-Whitney</i> pada perlekatan hUCMSCs terhadap <i>scaffold</i> HA-TCP setelah di sheeding selama 24 jam and 72 jam.....	102
Tabel 5.3	Deskripsi rerata, simpang baku (SD), uji normalitas dan homogenitas antar kelompok ekspresi LL-37.....	106
Tabel 5.4	Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> LSD LL-37.....	107
Tabel 5.5	Deskripsi rerata, simpang baku (SD), uji normalitas dan homogenitas antar kelompok ekspresi TNF- α	109
Tabel 5.6	Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> LSD TNF- α	109
Tabel 5.7	Deskripsi rerata, simpang baku (SD), uji normalitas dan homogenitas antar kelompok ekspresi IL-1 β	112
Tabel 5.8	Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> LSD IL-1 β	113
Tabel 5.9	Deskripsi rerata, simpang baku (SD), uji homogenitas, uji normalitas antar kelompok ekspresi Runx2.....	116
Tabel 5.10	Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> LSD Runx2.....	115
Tabel 5.11	Deskripsi rerata, simpang baku (SD), uji homogenitas, uji normalitas kelompok ekspresi COL-1.....	118
Tabel 5.12	Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> LSD COL-1.....	119
Tabel 5.13	Deskripsi rerata, simpang baku (SD), uji homogenitas, uji normalitas kelompok ekspresi Osteoblas.....	122
Tabel 5.14	Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> LSD Osteoblas.....	122
Tabel 5.15	Deskripsi rerata, simpang baku (SD), uji homogenitas, uji normalitas antar kelompok ekspresi Osteoklas.....	125
Tabel 5.16	Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> LSD Osteoklas.....	125
Tabel 5.17	Deskripsi rerata, simpang baku (SD), uji homogenitas, uji normalitas dan uji beda antar kelompok luas area BIC.....	128
Tabel 5.18	Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> Mann-Whitney U BIC.....	128

DAFTAR SINGKATAN

<i>P. gingivalis</i>	: <i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	: <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
BOP	: <i>bleeding on probe</i>
HUCMSCs	: <i>Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells</i>
LL-37	: <i>Human cathelicidin</i>
α -MEM	: <i>Alpha Minimum Essential Medium</i>
HA	: <i>Hydroxiapatite</i>
TCP	: <i>Tri Calcium Phosphate</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factors Alpha</i>
IL -1 β	: <i>Interleukin 1 Beta</i>
COL-1	: <i>Collagen 1</i>
Runx2	: <i>Runt-related transcription factor 2</i>
IL-1 α	: <i>Interleukin 1 Alpha</i>
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand</i>
RANK	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B</i>
MMP-8	: <i>Matrix Metalloproteinase 8</i>
PAMPs	: <i>Pathogen Associated Molecule Pattern</i>
M1	: <i>Macrophage 1</i>
M2	: <i>Macrophage 2</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-10	: <i>Interleukin 10</i>

NF-kB	: <i>Nuclear Factor kappa light chain enhancer of activated B cells</i>
OPG	: <i>Osteoprotegrin</i>
IGFI	: <i>Insulin Growth Factor-I</i>
PTH	: <i>Parathyroid hormone</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinase 9</i>
GLA-protein	: <i>Galactosidase Alpha</i>
TGF β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenetic Protein</i>
ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
OCN	: <i>Osteocalcin</i>
TRAP	: <i>Tartrate-Resistant Acid Phosphatase</i>
TLR	: <i>toll-like reseptor</i>
MyD88	: <i>Myeloid Differentiation Primary Response 88</i>
IRAK	: <i>IL-1 Receptor-Associated Kinase 1</i>
TRAF6	: <i>TNF Receptor Associated Factor 6</i>
c-Fos	: <i>proto oncogene</i>
AP-1	: <i>Activating Protein-1</i>
M-CSF	: <i>Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
PTHrP	: <i>Paratiroid related</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
MSCs	: <i>Meshencymal Stem Cells</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
IGF-2	: <i>Insulin-like Growth Factor-2</i>
BMD	: <i>Bone Mineral Density</i>

Cbfa1	: <i>Core binding factor a1</i>
Smad	: <i>Small Mother against decapentaplegic</i>
ECM	: <i>extracellular matrix</i>
CaCO ₃	: <i>calcium carbonate</i>
β -TCP	: <i>Betha - tricalcium phosphate</i>
OPN	: <i>Osteopontin</i>
ISCT	: <i>International Society for Cellular Therapy</i>
CD 105	: <i>Cluster of differentiation 105</i>
CCR1	: <i>Chemokine Receptor</i>
CXCR5	: <i>Chemokine receptor type 5</i>
SDF	: <i>Stromal cell derived factor 1</i>
ESC	: <i>Embryonal stem cell</i>
BM-MSCs	: <i>Bone Marrow Meshencymal Stem Cells</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-Gamma</i>
OSX	: <i>osterix</i>
VEGF	: <i>Vascular Endhotelial Growth Factors</i>
PPAR γ	: <i>Peroxisome Proliferator Activator Receptor – Gamma</i>
MSX-2	: <i>Homeobox protein MSX-2</i>
BSP	: <i>Bone Sialo Protein</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
AMP	: <i>Anti Microbial Peptide</i>
LBP	: <i>LPS-binding protein</i>
GMSCs	: <i>Gingival Mesenchymal Stem Cells</i>
NK cell	: <i>natural killer cell</i>

CRP	: <i>C- Reactive Protein</i>
HSC	: <i>Haematopoietic Stem Cells</i>
RER	: <i>Reticular Endhoplasmic Rough</i>
DC-STAMP	: <i>Dendrocyte Expressed Seven Transmembrane Protein</i>
Atp6v0d2	: <i>ATPase H⁺ Transporting V0 Subunit D2</i>
c-Src	: <i>Proto-oncogene tyrosine- protein kinase Src</i>
avb3	: <i>Alpha-v beta-3</i>
ROI	: <i>Region Of Interest</i>
ERK	: <i>Extra cellular signal Regulated Kinase</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
PBS	: <i>Phosphat Buffer Saline</i>
BSA	: <i>Bovine serum albumin</i>
FACS	: <i>Fluorescent activated cell sorting</i>
HE	: <i>Hematoxylin Eosin</i>
HRP	: <i>Horseradish Peroxidase</i>
FBS	: <i>fetal bovine serum</i>
GBPT	: <i>Gedung Bedah Pusat Terpadu</i>
ITD	: <i>Institute Tropical Disease</i>
RL	: <i>Ringer Lactate</i>
PFA	: <i>Para Formal Adehyde</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid</i>
IHC	: <i>immunohistochemistry</i>
FITC	: <i>Fluorescence Isothiocyanate</i>
BrDU	: <i>5-Bromo-deoxyuridine</i>
CLSM	: <i>Confocal Lightning Scanning Microscope</i>

Sox-2	: <i>sex determining region Y-box2</i>
Oct-4	: <i>octamer binding transcription factor</i>
TiO ₂	: <i>Titanium Oxide</i>
E.Coli	: <i>Escherria Colli</i>
ADMSCs	: <i>adipose tissue-derived MSCs</i>
CFU-F	: <i>colony forming unit – fibroblast</i>
IDO	: <i>indoleamine 2,3-dioxygenase</i>
siRNA	: <i>small interfering RNA</i>
rCRAMP	: <i>Rat Cathelicidin related antimicrobial peptide</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Publikasi penelitian in vitro	194
Lampiran 2	Publikasi penelitian in vitro	195
Lampiran 3	Uji kelaikan etik FKG Universitas Airlangga	196
Lampiran 4	Uji kelaikan etik RSUD Dr. Soetomo	197
Lampiran 5	<i>Informed Consent</i>	198
Lampiran 6	Uji statistic Analisis Viability hUCMSCs dengan MTT-Assay	200
Lampiran 7	Uji statistic perlekatan <i>scaffold</i> HA-TCP terhadap hUCMSCs dengan metode Confocal	207
Lampiran 8	Uji Statistik Imunohistochemistry TNF- α	211
Lampiran 9	Uji statistik IHC IL-1 β	218
Lampiran 10	Uji Statistik IHC Runx2	229
Lampiran 11	Uji Statistik IHC COL-1	236
Lampiran 12	Uji Statistik IHC LL-37	243
Lampiran 13	Uji Statistik HE Osteoblas	250
Lampiran 14	Uji Statistik HE Osteoklas	257
Lampiran 15	Uji Statistik HE BIC	264
Lampiran 16	Isolasi dan kultur sel	293
Lampiran 17	Pembuatan <i>scaffold</i> dan HA-TCP	294
Lampiran 18	Pembuatan model sample <i>periimplantitis</i>	295
Lampiran 19	Aplikasi pemberian hUCMSCs dan <i>scaffold</i> HA-TCP	296
Lampiran 20	Gambaran Radiologis Kelompok KP dan KPAU	297