

**Polarisasi Makrofag
Pada Inflamasi Pulpa Gigi Akibat *Lipoteichoic Acid*
(LTA) *Lactobacillus plantarum***

(Studi Eksperimental Hewan Coba *Rattus norvegicus* Model Inflamasi Pulpa gigi)

TESIS



OLEH:

**CINDY RAMADHAN PUTRI
NIM : 022024153002**

**PROGRAM MAGISTER ILMU KESEHATAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**Polarisasi Makrofag
Pada Inflamasi Pulpa Gigi Akibat *Lipoteichoic Acid*
(LTA) *Lactobacillus plantarum*
(Studi Eksperimental Hewan Coba *Rattus norvegicus* Model Inflamasi Pulpa gigi)**

TESIS

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Program Magister Kesehatan di Fakultas Kedokteran
Gigi Universitas Airlangga Surabaya**

**OLEH:
CINDY RAMADHAN PUTRI
NIM : 022024153002**

**PROGRAM MAGISTER ILMU KESEHATAN GIGIS
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**Polarisasi Makrofag
Pada Inflamasi Pulpa Gigi Akibat *Lipoteichoic Acid*
(LTA) *Lactobacillus plantarum***

(Studi Eksperimental Hewan Coba *Rattus norvegicus* Model Inflamasi Pulpa gigi)

TESIS

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Program Magister Ilmu Kesehatan di Fakultas
Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya**

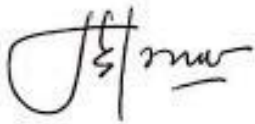
OLEH:

CINDY RAMADHAN PUTRI

NIM : 022024153002

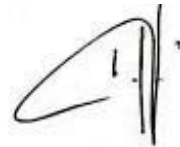
Menyetujui

Pembimbing Ketua



Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes.
NIP. 195911141986032002

Pembimbing Serta



Prof. Dr. Rini Devijanti Ridwan, drg., M.Kes.
NIP. 196412161990022001

Ketua Program Studi



Dr. Taufan Bramantoro, drg., MKes
NIP. 19840622 2008121004

**PROGRAM MAGISTER ILMU KESEHATAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**Tesis ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai
oleh panitia penguji**

Panitia Penguji :

- Ketua** : 1. Dr. Indeswati Diyatri, drg., M.Kes
- Anggota** : 2. Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu., drg, M.Kes
3. Prof. Dr. Rini Devijanti Ridwan, drg., M.Kes
4. Dr. Muhammad Luthfi, drg., M.Kes
5. Dr. Taufan Bramantoro, drg., M.Kes

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Cindy Ramadhan Putri

NIM : 022024153002

Program Studi : Magister Ilmu Kesehatan Gigi

Judul Tesis : Polarisasi Makrofag Pada Inflamasi Pulpa Gigi Akibat *Lipoteichoic Acid* (LTA) *Lactobacillus plantarum*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 27 Juli 2022



Cindy Ramadhan Putri
022024153002

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahirabbil'alamin pertama-tama saya panjatkan puji syukur pada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis yang berjudul “Polarisasi Makrofag Pada Inflamasi Pulpa Gigi Akibat *Lipoteichoic Acid* (LTA) *Lactobacillus plantarum*” dapat saya selesaikan. Tesis ini tidak akan selesai tanpa bantuan dan bimbingan berbagai pihak. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan di Universitas Airlangga
2. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes., MH selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
3. Dr. Taufan Bramantoro drg., M.Kes selaku Kepala Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Gigi Universitas Airlangga dan Dr. Indeswati Diyatri, drg., MS selaku Kepala Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Gigi Universitas Airlangga periode 2015-2020 yang telah memberikan ijin dan motivasi dalam pembuatan tesis
4. Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes selaku Pembimbing Pertama yang telah membimbing, memberikan saran, perhatian dan motivasi dengan penuh keikhlasan dan kesabaran dalam pembuatan tesis
5. Prof. Dr. Rini Devijanti Ridwan, drg., M.Kes selaku Pembimbing Kedua yang telah membimbing, memberikan saran, perhatian dan motivasi dengan penuh keikhlasan dan kesabaran dalam pembuatan tesis
6. Dr. Muhammad Luthfi, drg., M.Kes, Dr. Indeswati Diyatri, drg., MS, dan Dr. Taufan Bramantoro, drg., M.Kes selaku penguji mulai dari ujian proposal dan ujian tesis yang telah memberikan saran dan kritik dalam pembuatan tesis
7. Wibi Riawan, S.Si selaku staf Departemen Biokimia dan Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah membimbing dan membantu selama proses penyelesaian imunohistokimia
8. Bapak Heri Soemantoro dan Ibu Umma atas bantuan dan waktu yang telah diberikan saat menyelesaikan penelitian di Laboratorium Biokimia Unit Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Laboratorium Patologi Anatomi Kedokteran Universitas Airlangga.

9. Ayah tercinta Setijohadi, dr, SpPD, Ibu tercinta Dr. Nirawati Pribadi, drg., M.Kes., SpKG(K), nenek Ibu Herminingsih, dan kakak Dimas Ryan, dr, SpOG, M.KedKlin, dan Nur Anisa N., dr atas segala doa, dukungan dan motivasi yang diberikan selama ini.
10. Lucindari Gea Permata, drg dan Aisyah Rachmadani, drg atas bantuan dan dukungannya selama penelitian dan penyusunan tesis ini.
11. Teman-teman program pendidikan magister ilmu kesehatan gigi atas semangat, bantuan, serta keceriaan yang diberikan.
12. Kepada seluruh guru dan dosen saya yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, yang telah membimbing, memberi bekal ilmu dan wawasan pengetahuan.
13. Semua pihak yang telah membantu penulis yang tidak dapat disebutkan satu persatuan.

Menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, penulis mengharapkan kritik dan sarannya. Akhir kata semoga hasil tesis ini bermanfaat bagi saya, bagi kemajuan ilmu pengetahuan kedokteran gigi, dan bagi masyarakat. Semoga Allah SWT senantiasa meridhoi dan melimpahkan berkah serta rahmat-Nya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian tesis ini.

Aamiin Ya Rabbal'alam.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Surabaya, Juni 2022

RINGKASAN

Prevalensi masalah kesehatan gigi dan mulut di Indonesia relatif tinggi, yaitu sebesar 57,6% dengan maslaah utama inflamasi pulpa. Prevalensi inflamasi pulpa yang disebabkan karies lebih sering terjadi yaitu sebesar 73,17% dibandingkan akibat trauma yaitu sebesar 20,9%. Spesises bakteri terbanyak di rongga mulut yaitu *Lactobacillus* sebesar 62,5%, utamanya *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*). Bakteri *L. plantarum* merupakan bakteri Gram positif, fakultatif anaerob, dan memiliki kemampuan bertahan hidup pada pH 2.2 yang sangat asam. Bakteri Gram positif mempunyai lapisan dinding sel yaitu *lipoteichoic acid* (LTA) yaitu struktur glikopolimer dengan dasar glikolipid yang mengandung 2 rantai *acyl* dan dapat berikatan dengan *Toll-like receptor 2* (TLR2) sehingga mampu menyebabkan inflamasi. LTA *L. plantarum* dosis 10 µg/ml mampu meningkatkan respon inflamasi melalui peningkatan jumlah neutrofil dan ekspresi p38 setelah 24, 48 dan 72 jam. Jejas LTA *L. plantarum* merupakan sinyal *Pathogen-Associated Molecular Pattern* (PAMP) yang akan berikatan dengan reseptor TLR2 dan menghasilkan sitokin pro-inflamasi.

Produksi sitokin pro inflamasi harus segera ditekan agar tidak terjadi badai sitokin yang menyebabkan kerusakan jaringan. Keseimbangan antara produksi sitokin pro inflamasi dan sitokin anti inflamasi dikendalikan melalui mekanisme polarisasi makrofag yaitu kemampuan makrofag berubah menjadi fenotip M1 yang bersifat pro inflamasi dan M2 yang bersifat anti inflamasi. M1 dapat diidentifikasi melalui peningkatan produk sitokin inflamasi salah satunya TNF- α , dan dominasi *surface marker* CD 68, sedangkan M2 ditandai dengan peningkatan produksi

sitokin anti inflamasi IL-10 dan dominasi *surface marker* CD 163. Populasi M1 pada umumnya dimulai pada hari ke 1 dan mencapai puncaknya pada hari ke 3, sedangkan populasi M2 mulai meningkat pada hari ke 3 dan mencapai puncaknya pada hari ke 5

Hasil penelitian menunjukkan ekspresi CD 68 pada hari ke 1, 3 dan 5 lebih tinggi signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol. Hal tersebut diduga disebabkan oleh struktur unik yang ditemukan pada LTA *L. plantarum* yaitu rantai *diacyl* yang merupakan *saturated fatty acid glycolipid*, dan rantai *acyl* tambahan merupakan *unsaturated fatty acid glycolipid*. Molekul LTA dengan jumlah *saturated fatty acid glycolipid* yang tinggi akan mudah berinteraksi dengan rangkaian lipida pada kompleks transduksi sinyal melalui TLR2 yang terdapat permukaan membran sel. Ikatan antara LTA dengan TLR 2 menyebabkan rekrutmen MyD88 dan mengaktifkan jalur transduksi sinyal NF- κ B dan menginduksi ekspresi sitokin pro-inflamasi, salah satunya TNF- α . Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian yaitu ekspresi TNF- α pada hari ke 1, 3, dan 5 lebih tinggi pada kelompok perlakuan jika dibandingkan kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan, ekspresi TNF- α meningkat secara signifikan pada hari 1 dan 5. Peningkatan terus menerus ekspresi CD 68 dan TNF- α hingga hari ke 5 menyebabkan terjadinya kegagalan polarisasi menjadi M2, selanjutnya terjadi umpan balik positif pada produksi sitokin proinflamasi TNF- α , sehingga jumlah TNF- α terus meningkat hingga hari ke 5 dan menekan produksi sitokin anti-inflamasi lainnya.

Hasil penelitian menunjukkan ekspresi CD 163 dan IL-10 pada hari ke 1 dan 5 lebih tinggi pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok perlakuan..

Hal tersebut diduga akibat jejas LTA *L.plantarum* pada kelompok perlakuan menyebabkan inflamasi yang persisten sehingga populasi M1 tidak dapat transisi menjadi M2. Sementara pada kelompok kontrol tanpa jejas LTA *L.plantarum*, proses inflamasi yang terjadi tidak persisten sehingga M1 dapat transisi menjadi M2 dan produksi sitokin anti inflamasi dapat terjadi. Hal tersebut dibuktikan oleh hasil penelitian pada kelompok kontrol yaitu terjadi peningkatan ekspresi CD 163 dan IL-10 yang signifikan pada hari ke 5.

Hasil penelitian ini dapat dipahami bahwa jejas LTA bakteri *L. plantarum* dengan dosis 10 µg/ml adekuat dalam menyebabkan inflamasi hingga dapat menyebabkan terjadinya polarisasi makrofag dari M1 ke M2 menjadi tertunda yang ditandai dengan peningkatan CD 68 dan TNF-α terus menerus dari hari 1, 3, dan 5. Ekspresi CD 163 dan IL-10 juga ditemukan lebih tinggi pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok perlakuan yang menunjukkan bahwa polarisasi makrofag menjadi M2 dapat terjadi pada kelompok kontrol tanpa jejas LTA *L.plantarum* dosis 10 µg/ml. Polarisasi makrofag M1 menjadi M2 yang tertunda pada kelompok perlakuan akibat jejas LTA *L.plantarum* dosis 10 µg/ml mampu meningkatkan kemungkinan kerusakan jaringan pulpa gigi tikus Wistar sebagai model inflamasi.

ABSTRAK

Latar Belakang: Inflamasi pulpa paling banyak terjadi akibat bakteri *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*). Bakteri *L. plantarum* memiliki faktor virulensi yang disebut *Lipoteichoic Acid* (LTA) yang menyebabkan inflamasi. Inflamasi yang persisten menyebabkan kerusakan jaringan sehingga keseimbangan antara sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi dikendalikan melalui polarisasi makrofag yaitu kemampuan makrofag berubah menjadi fenotip M1 yang bersifat pro inflamasi dan M2 yang bersifat anti inflamasi. M1 diidentifikasi melalui TNF- α , dan CD 68, sedangkan M2 diidentifikasi melalui IL-10 dan CD 163. M1 meningkat pada hari ke 1 hingga 3, dan M2 meningkat dari hari 3 hingga 5. **Tujuan:** Meneliti polarisasi makrofag pada inflamasi pulpa gigi tikus Wistar yang diinduksi LTA *L. plantarum* 10 $\mu\text{g/ml}$ melalui ekspresi CD 68, TNF- α , CD 163, IL-10. **Metode:** *Rattus Norvegicus* sebanyak 48 ekor terdiri dari kelompok kontrol dengan jejas mekanis dan kelompok perlakuan jejas mekanis dan LTA *L. plantarum* 10 $\mu\text{g/ml}$. Masing-masing kelompok dibagi dalam 3 waktu pengamatan (hari 1, 3, 5) dan masing-masing sampel sebanyak 8 ekor. Pengecatan imunohistokimia untuk melihat ekspresi CD 68, TNF- α , CD 163, IL-10. **Hasil dan Diskusi:** Kelompok perlakuan terjadi peningkatan ekspresi CD 68 dan TNF- α secara terus menerus dari hari 1, 3, 5. Penurunan ekspresi CD 163 dan IL-10 terjadi pada kelompok perlakuan. Struktur *diacyl* LTA *L. plantarum* adekuat dalam memprogram fenotip M1 menjadi dominan sehingga terjadi umpan balik positif TNF- α dan inflamasi menjadi persisten. **Kesimpulan:** LTA *L. plantarum* 10 $\mu\text{g/ml}$ meningkatkan jumlah M1, menurunkan jumlah M2 dan adekuat dalam menyebabkan inflamasi yang persisten sehingga polarisasi M1 menjadi M2 tertunda sehingga meningkatkan kemungkinan kerusakan jaringan.

ABSTRACT

Background: Dental pulp inflammation mostly caused by *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*) bacteria. *L. plantarum* has a virulence factor called *Lipoteichoic Acid* (LTA) which causes inflammation. Persistent inflammation can cause tissue damage. The balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines controlled through macrophage polarization to avoid tissue damage. Macrophage polarization is the ability of macrophages to change into a pro-inflammatory M1 and M2 anti-inflammatory. M1 identified through TNF- α , and CD 68, while M2 identified through IL-10 and CD 163. M1 increased on days 1 to 3, and M2 increased from days 3 to 5. **Objective:** To analyze macrophage polarization in rat dental pulp inflammation that induced LTA *L.plantarum* 10 μ g/ml through expression of CD 68, TNF- α , CD 163, IL-10. **Methods:** 48 mice of *Rattus Norvegicus* consisted of control group with mechanical injury and treatment group with mechanical injury and LTA *L.plantarum* 10 μ g/ml. Each group was treated in 3 observation times (days 1, 3, 5) and each sample consisted of 8 mice. Immunohistochemical staining to observe expression of CD 68, TNF- α , CD 163, IL-10. **Results and Discussion:** The treatment group showed an increase of CD 68 and TNF- α continuously from day 1, 3, to 5. The treatment group also showed decrease of CD 163 and IL-10. The diacyl LTA structure of *L.plantarum* adequate in programming the M1 phenotype to become dominant, and resulting positive feedback loop of TNF- α and persistent inflammation. **Conclusion:** LTA *L.plantarum* 10 μ g/ml increase population of M1, decrease population of M2, and adequate to cause persistent inflammation so that macrophage polarization from M1 to M2 delayed then increases the possibility of tissue damage.

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	ii
Lembar Pengesahan	iii
Panitia Penguji	iv
Pernyataan Orisinalitas.....	v
Ucapan Terima Kasih.....	vi
Ringkasan.....	viii
Abstrak.....	xi
<i>Abstract</i>	xii
Daftar Isi.....	xiii
Daftar Gambar.....	xvii
Daftar Tabel	xx
Daftar Lampiran	xxii
Daftar Singkatan	xxiii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Inflamasi Jaringan Pulpa Gigi.....	7
2.2 Makrofag	9
2.3 <i>Lactobacillus sp.</i>	11
2.3.1 <i>Lactobacillus plantarum</i>	12

2.3.2 <i>Lipoteichoic Acid</i> (LTA)	13
2.3.2.1 Definisi	13
2.3.2.2 Cara Kerja <i>Lipoteichoid Acid</i>	15
2.4 TNF- α	16
2.5 <i>Cluster Of Differentiatial</i> (CD).....	18
2.6 <i>Interleukin-10</i> (IL-10).....	20
2.7 Gigi Molar Tikus sebagai Model Studi Penelitian Kedokteran Gigi	21
2.7.1 Aspek Teknis pada Penelitian dengan Gigi Molar Tikus.....	22
BAB 3 KERANGKA KONSEP.....	24
3.1 Kerangka Konseptual.....	24
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	25
3.3 Hipotesis Penelitian	27
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	28
4.1 Jenis Penelitian	28
4.2 Rancangan Penelitian	28
4.3 Waktu dan Tempat Penelitian	29
4.3.1 Waktu Penelitian	29
4.3.2 Tempat Penelitian.....	29
4.4 Sampel dan Jumlah Sampel Penelitian.....	30
4.4.1 Sampel Penelitian	30
4.4.2 Kriteria Inklusi	30
4.4.3 Kriteria Eksklusi.....	30
4.4.4 Jumlah Sampel	31
4.5 Variabel Penelitian.....	32
4.5.1 Variabel Bebas	32
4.5.2 Variabel Tergantung.....	32
4.5.3 Variabel Terkendali	32
4.6 Definisi Operasional	33
4.7 Alat dan Bahan Penelitian	34
4.7.1 Alat Penelitian	34
4.7.2 Bahan Penelitian.....	35

4.8	Prosedur Pelaksanaan Penelitian	35
4.8.1	Ekstraksi dan Purifikasi LTA Bakteri <i>Lactobacillus plantarum</i>	35
4.8.2	Pembuatan Dosis LTA	37
4.8.3	Tahap Persiapan	37
4.8.4	Tahap Pengelompokan Subyek.....	37
4.8.5	Sterilisasi Alat dan Bahan.....	38
4.8.6	Tindakan pada Kelompok Perlakuan	38
4.8.7	Pengamatan pada Hewan Coba.....	39
4.8.7.1	Pembuatan Sediaan Preparat Histologis	39
4.8.7.2	Pewarnaan Hematoksilin Eosin dan Pengamatan sediaan Histologi.....	41
4.8.7.3	Pembuatan dan Pengamatan Imunohistokimia	41
4.8.7.4	Interpretasi Hasil	43
4.9	Analisis Data.....	44
4.10	Alur Penelitian	45
BAB 5	HASIL PENELITIAN.....	47
5.1	Analisa Ekspresi CD 68, CD 163, TNF- α , IL-10 pada hari 1, 3 dan 5...47	
5.1.1	Ekspresi CD68 pada hari ke 1	47
5.1.2	Ekspresi CD 68 pada hari ke 3	49
5.1.3	Ekspresi CD 68 pada hari ke 5	51
5.1.4	Ekspresi CD 163 pada hari ke 1	53
5.1.5	Ekspresi CD 163 pada hari ke 3	55
5.1.6	Ekspresi CD 163 pada hari ke 5	57
5.1.7	Ekspresi TNF- α pada hari ke 1	59
5.1.8	Ekspresi TNF- α pada hari ke 3	61
5.1.9	Ekspresi TNF- α pada hari ke 5	63
5.1.10	Ekspresi IL-10 pada hari ke 1	65
5.1.11	Ekspresi IL-10 pada hari ke 3.....	67
5.1.12	Ekspresi IL-10 pada hari ke 5.....	69

5.2 Perbandingan Nilai Rerata Ekspresi CD68, CD163, TNF- α , IL-10 pada waktu pengamatan hari 1, 3, dan 5	71
BAB 6 PEMBAHASAN	74
BAB 7 PENUTUP	80
7.1 Kesimpulan	80
7.2 Saran	80
DAFTAR PUSTAKA	81
LAMPIRAN	93

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Polarisasi Makrofag.....	10
Gambar 2.2 <i>Lactobacillus plantarum</i>	13
Gambar 2.3 Struktur permukaan sel bakteri Gram positif.....	14
Gambar 2.4 Struktur <i>diacyl</i> sel bakteri Gram positif.....	15
Gambar 2.5 Jalur transduksi persinyalan intraseluler TNF- α melalui reseptor TNFR1 dan TNFR2	17
Gambar 2.6 M1 menunjukkan ekspresi CD 68, CD 86, CD 80 yang tinggi pada permukaan sel. M2 menunjukkan ekspresi CD 163, CD 206 yang tinggi pada permukaan sel	20
Gambar 2.7 IL-10 berperan dalam polarisasi makrofag fenotip M2 yang bersifat anti inflamasi.....	21
Gambar 2.8 Anatomi rongga mulut tikus	22
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian.....	28
Gambar 4.2 Alur Penelitian	45
Gambar 5.1. Diagram batang nilai rerata CD68 hari ke 1 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	48
Gambar 5.2. Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan ekspresi CD 68 hari ke 1 dari makrofag yang ditunjukkan dengan sel berwarna kecoklatan (tanda panah hitam) pada masing-masing kelompok	
Gambar 5.3. Diagram batang nilai rerata ekspresi CD 68 hari ke 3 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P).....	50
Gambar 5.4. Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan ekspresi CD 68 hari ke 3 dari makrofag yang ditunjukkan dengan sel berwarna kecoklatan (tanda panah hitam) pada masing-masing kelompok (pembesaran 1000x).....	50
Gambar 5.5. Diagram batang nilai rerata ekspresi CD 68 hari ke 5 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P).....	52
Gambar 5.6. Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan ekspresi CD 68 hari ke 5 dari makrofag yang ditunjukkan dengan sel berwarna kecoklatan (tanda panah hitam) pada masing-masing kelompok (pembesaran 1000x)	52

Gambar 5.7. Diagram batang nilai rerata ekspresi CD 163 hari ke 1 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P).....	54
Gambar 5.8. Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan ekspresi CD 163 hari ke 1 dari makrofag yang ditunjukkan dengan sel berwarna kecoklatan (tanda panah hitam) pada masing-masing kelompok (pembesaran 1000x)	54
Gambar 5.9. Diagram batang nilai rerata ekspresi CD 163 hari ke 3 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P).....	56
Gambar 5.10. Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan ekspresi CD 163 hari ke 3 dari makrofag yang ditunjukkan dengan sel berwarna kecoklatan (tanda panah hitam) pada masing-masing kelompok (pembesaran 1000x)	56
Gambar 5.11. Diagram batang nilai rerata ekspresi CD 163 hari ke 5 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	58
Gambar 5.12. Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan ekspresi CD 163 hari ke 5 dari makrofag yang ditunjukkan dengan sel berwarna kecoklatan (tanda panah hitam) pada masing-masing kelompok (pembesaran 1000x).....	58
Gambar 5.13. Diagram batang nilai rerata ekspresi TNF- α hari ke 1 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	60
Gambar 5.14. Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan ekspresi TNF- α hari ke 1 pada sel makrofag yang ditunjukkan dengan sel berwarna kecoklatan (tanda panah hitam) pada masing-masing kelompok (pembesaran 1000x)	60
Gambar 5.15. Diagram batang nilai rerata ekspresi TNF- α hari ke 3 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	62
Gambar 5.16. Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan ekspresi TNF- α hari ke 3 dari makrofag yang ditunjukkan dengan sel berwarna kecoklatan (tanda panah hitam) pada masing-masing kelompok (pembesaran 1000x).....	62
Gambar 5.17. Diagram batang nilai rerata ekspresi TNF- α hari ke 5 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	64
Gambar 5.18. Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan ekspresi TNF- α hari ke 5 dari makrofag yang ditunjukkan dengan sel berwarna kecoklatan (tanda panah hitam) pada masing-masing kelompok (pembesaran 1000x).....	64

Gambar 5.19. Diagram batang nilai rerata ekspresi IL-10 hari ke 1 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	66
Gambar 5.20. Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan ekspresi IL-10 hari ke 1 dari makrofag yang ditunjukkan dengan sel berwarna kecoklatan (tanda panah hitam) pada masing-masing kelompok (pembesaran 1000x)	66
Gambar 5.21. Diagram batang nilai rerata ekspresi IL-10 hari ke 3 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	68
Gambar 5.22. Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan ekspresi IL-10 hari ke 3 dari makrofag yang ditunjukkan dengan sel berwarna kecoklatan (tanda panah hitam) pada masing-masing kelompok (pembesaran 1000x)	68
Gambar 5.23. Diagram batang nilai rerata ekspresi IL-10 hari ke 5 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	70
Gambar 5.24. Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan ekspresi IL-10 hari ke 5 dari makrofag yang ditunjukkan dengan sel berwarna kecoklatan (tanda panah hitam) pada masing-masing kelompok (pembesaran 1000x)	70
Gambar 5.25. Perbandingan hasil nilai rerata kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada hari ke 1, 3, dan 5	72
Gambar 5.26. Perbandingan hasil nilai rerata kelompok kontrol pada hari ke 1, 3, dan 5	73
Gambar 5.27. Perbandingan hasil nilai rerata kelompok perlakuan pada hari ke 1, 3, dan 5	73

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi CD68 hari ke 1 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	47
Tabel 5.2. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda antar kelompok ekspresi CD 68 hari ke 1 makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	48
Tabel 5.3. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi CD 68 hari ke 3 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	49
Tabel 5.4. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda antar kelompok ekspresi CD 68 hari ke 3 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	49
Tabel 5.5. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi CD 68 hari ke 5 makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	51
Tabel 5.6. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda antar kelompok ekspresi CD 68 hari ke 5 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P).....	51
Tabel 5.7. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi CD 163 hari ke 1 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P).....	53
Tabel 5.8. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda antar kelompok ekspresi CD 163 hari ke 1 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P).....	53
Tabel 5.9. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi CD 163 hari ke 3 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P).....	55
Tabel 5.10. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda antar kelompok ekspresi CD 163 hari ke 3 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P).....	55
Tabel 5.11. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi CD 163 hari ke 5 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	57
Tabel 5.12. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda antar kelompok ekspresi CD 163 hari ke 5 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	57
Tabel 5.13. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi TNF- α hari ke 1 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	59

Tabel 5.14. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda antar kelompok ekspresi TNF- α hari ke 1 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	59
Tabel 5.15. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi TNF- α hari ke 3 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	61
Tabel 5.16. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda antar kelompok ekspresi TNF- α hari ke 3 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	61
Tabel 5.17. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi TNF- α hari ke 5 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	63
Tabel 5.18. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda antar kelompok ekspresi TNF- α hari ke 5 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	63
Tabel 5.19. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi IL-10 hari ke 1 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	65
Tabel 5.20. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda antar kelompok ekspresi IL-10 hari ke 1 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	65
Tabel 5.21. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi IL-10 hari ke 3 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	67
Tabel 5.22. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda antar kelompok ekspresi IL-10 hari ke 3 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	67
Tabel 5.23. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi IL-10 hari ke 5 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	69
Tabel 5.24. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji beda antar kelompok ekspresi IL-10 hari ke 5 dari makrofag pada gigi molar atas tikus Wistar pada kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P)	69
Tabel 5.25 Perbandingan Ekspresi TNF- α , CD68, IL-10, CD163 dari makrofag pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan dengan waktu pengamatan hari 1, 3, dan 5.....	71
Tabel 5.26 Hasil uji beda ekspresi CD 68 dan TNF- α antar kelompok kontrol dan perlakuan dengan waktu pengamatan hari 1, 3, dan 5	74

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Bakteri <i>Lactobacillus plantarum</i>	96
Lampiran 2. Gambar LTA dengan dosis 10 mg/ml dan 15 mg/ml	101
Lampiran 3. Alat dan Bahan Penelitian	102
Lampiran 4. Proses Penelitian	103
Lampiran 5. Laik Etik	105
Lampiran 6. Uji Statistik	106

DAFTAR SINGKATAN

IκBα	: <i>Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor alpha</i>
IKK	: <i>I kappa B Kinase</i>
IKβ	: <i>I kappa beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-10	: <i>Interleukin 10</i>
IP₃	: <i>Inositol trisphosphate</i>
IRAK-1	: <i>Interleukin-1 Receptor –Associated Kinase 1</i>
IRAK-4	: <i>Interleukin-1 Receptor –Associated Kinase 4</i>
LTA	: <i>Lipoteichoic Acid</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MEK	: <i>Mitogen-activated protein kinase kinase</i>
MyD88	: <i>Myeloid differentiation primary response 88</i>
NFκB	: <i>Nuclear Factor kappa Beta</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PLC	: <i>Phospholipase C</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PMN	: <i>Polymorpho Nuclear</i>
PRRs	: <i>Pattern-recognition receptors</i>
R	: <i>Random</i>
RE	: <i>Retikulum Endoplasma</i>
S	: <i>Sampel</i>
TAB-1	: <i>TAK1-binding protein 1)</i>
TAK-1	: <i>Transforming growth factor beta-activated kinase 1</i>
TGF-β	: <i>Transforming Growth Factor β</i>
TIR	: <i>Toll/IL-1 receptor</i>

TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TLR2	: <i>Toll-Like Receptor 2</i>
TLR4	: <i>Toll-Like Receptor 4</i>
TLR6	: <i>Toll-Like Receptor 6</i>
TNFα	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
TRAF6	: <i>TNF Receptor-Associated Factor 6</i>