

DISERTASI

**MEKANISME PENURUNAN NYERI ORTODONTI
PADA JARINGAN PERIODONTAL MOLAR *RATTUS NORVEGICUS*
PASCA PEMBERIAN KAPSAISIN**

ERVINA RESTIWULAN WINOTO

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

DISERTASI

**MEKANISME PENURUNAN NYERI ORTODONTI PADA
JARINGAN PERIODONTAL GIGI MOLAR *RATTUS NORVEGICUS*
PASCA PEMBERIAN KAPSAISIN**

ERVINA RESTIWULAN WINOTO

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

**MEKANISME PENURUNAN NYERI ORTODONTI PADA
JARINGAN PERIODONTAL GIGI MOLAR *RATTUS NORVEGICUS*
PASCA PEMBERIAN KAPSAISIN**

DISERTASI

Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan
Dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Akhir
Tahap 2 (Terbuka)

Hari : Kamis
Tanggal : 20 Oktober 2022
Pukul : 10.00 WIB

Oleh :

**Ervina Restiwulan Winoto
011617017323**

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

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**MEKANISME PENURUNAN RASA NYERI ORTODONTI PADA
JARINGAN PERIODONTAL GIGI MOLAR *RATTUS NORVEGICUS* PASCA
PEMBERIAN KAPSAISIN**

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 20 OKTOBER 2022

Oleh

Promotor



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

Kopromotor



**Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si.
NIP. 195507051980031005**

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada tanggal 15 Agustus 2022**

Panitia Penguji:

Ketua : 1. Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes.

Anggota : 2. Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort(K)
3. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si.
4. Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt.
5. Prof. Dr. Moch. Rubianto, drg., M.S., Sp.Perio(K)
6. Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES
7. Prof. Dr. Retno Indrawati, drg, MSi
8. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 419 / UN3.1.1 / HK / 2022
Tanggal : 15 Agustus 2022

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Ervina Restiwulan Winoto
NIM : 011617017323
Program Studi: Doktor Ilmu Kedokteran
Alamat : Jl Semolowaru Selatan X-12 Surabaya

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Disertasi saya ini adalah asli, benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas-namakan saya, serta bukan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiatism*) hasil karya orang lain. Disertasi ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik 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. Apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan 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, 15 Agustus 2022
Yang membuat pernyataan



Ervina Restiwulan Winoto
NIM. 011617017323

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan. Tidak lupa shalawat serta salam saya sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW, semoga kita semua mendapatkan syafaat dari Beliau di hari akhir nanti. Aamiin3YRA.

Dengan segala kerendahan hati, perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang tulus kepada yang terhormat:

Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort(K) sebagai pembimbing akademik dan promotor saya, yang telah membimbing dengan tulus ikhlas, penuh pengertian, perhatian dan kesabaran, memberikan arahan, motivasi dan wawasan serta meluangkan waktu untuk berkonsultasi sehingga disertasi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si. sebagai Ko-Promotor, yang dengan penuh kesabaran dan pengertian memberikan saya bimbingan dan arahan, Beliau juga memberikan banyak bantuan, motivasi, dan dukungan dalam proses penelitian disertasi saya.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada **Lembaga Pengelola Dana Pendidikan Beasiswa Unggulan Dosen Indonesia Dalam Negeri (LPDP-BUDI DN), Kementerian Keuangan Republik Indonesia**, atas segala bantuan dana selama menempuh pendidikan, para pimpinan dan staf bagian Pendidikan Universitas Airlangga, yang telah memfasilitasi dan membantu pengurusan beasiswa.

Dengan terselesainya disertasi ini, perkenankanlah saya juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT.Ak., CMA.,** selaku Rektor Universitas Airlangga beserta seluruh jajarannya, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikutidkan menyelesaikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. **Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes., M.H.,** Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. R. Darmawan Setijanto, drg., M.Kes.,** selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
3. **Dr. Ari Triwardhani, drg., M.S., Sp.Ort(K),** selaku Ketua Departemen Ortodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk melanjutkan studi hingga menyelesaikan program Pendidikan Doktor.
4. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr.Sp.OG(K),** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode saat ini beserta seluruh jajarannya, dan **Prof. Dr. Soetojo, dr.Sp.U (K),** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode sebelumnya beserta seluruh jajarannya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan Pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran jenjang Doktor di Universitas Airlangga.
5. **Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., Sp.OG(K),** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran jenjang Doktor periode saat ini beserta seluruh jajarannya, dan **Prof. Joewono Soeroso, dr., Sp.PD-KR. M.Sc,** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran jenjang Doktor periode sebelumnya beserta seluruh jajarannya, yang telah memberikan kesempatan bagi saya untuk menyelesaikan disertasi.
6. **Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort(K), Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs.,**

M.Si., Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt., Prof. Dr. Moch. Rubianto, drg., M.S., Sp.Perio(K), Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes., Prof. Dr. Retno Indrawati, drg., M.Si., Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES, Dr. Hari Basuki, dr., M.Kes., sebagai Tim Penguji disertasi, yang telah banyak membantu memberikan bimbingan, kritik dan masukan yang sangat berharga mulai penyusunan usulan penelitian hingga penulisan naskah disertasi.

7. Seluruh senior, guru, sejawat dan saudara saya di Departemen Ortodonsia: (alm)

Prof. Dr. Soekotjo Djokosalamoen, drg., M.Sc, Sp.Ort(K), Prof. Dr. Nini S. Winoto, drg., M.S, Sp.Ort(K), Prof. Thalca Hamid, drg., MHPed., Sp.Ort(K), Prof. IGA Wahyu Ardani, drg., M.Kes, Sp.Ort(K), Pambudi Rahardjo, drg., M.S, Sp.Ort(K), Achmad Sjafei, drg., M.S, Sp.Ort(K), Jusuf Sjamsudin, drg, Sp.Ort(K), Dr. Irwadi Djaharu'ddin, M.S, Sp.Ort(K), Alida, drg., M.Kes, Sp.Ort(K), Dr. Ananda Firman Putranto, drg., M.Kes, Adya Pramusita, drg., M.Si, Ph.D, Dr. Alexander Patera Nugraha, drg., M.Imun., M.Kes, Dwi Rahmawati, drg., M.Kes, Regina Purnama Dewi Iskandar, drg., M.Imun, Ratna Nurlia Alfiandini, drg., dan Nurul Aisyah Rizky Putranti, drg., saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas ilmu, doa dan dukungan yang telah diberikan sejak awal saya menempuh pendidikan hingga saat ini.

8. Pimpinan beserta Staf Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga atas segala dukungan dan kerjasamanya selama pelaksanaan penelitian.

9. Seluruh staf pengajar di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan ilmu pengetahuan yang sangat berharga dan bermanfaat selama proses perkuliahan.

10. Orang tua saya, ayahanda tercinta Bagyo Sunaryanto Winoto, dr., Sp.B., Sp.OT, dan

ibunda tercinta **Umiyani Bagyo Winoto**, ayahanda mertua (**alm**) **Drs. Moedjijoto**, dan ibunda mertua **Ishernani** atas motivasi, dukungan serta doa yang tiada terputus terus dipanjatkan selama saya menempuh pendidikan hingga dapat menyelesaikan Pendidikan Doktor ini. Semoga Allah SWT selalu melindungi dan melimpahkan RahmatNya kepada orang tua dan mertua saya. Aamiin.

11. **Tony Budianto, drg.**, suami tercinta dan anak-anakku **Dinda Viatika Damarasri, Radesta Azkavito** dan (**alm**) **Narendra Arsarayan** yang penuh kesabaran dan keikhlasan mengijinkan saya untuk melanjutkan sekolah, menemani dan mendampingi saya setiap saat serta dukungan doa sehingga saya dapat menyelesaikan Pendidikan Doktor ini.
12. Kakak adik tercinta serta saudara ipar, **Arderi Anintyas Winoto, ST, Andri Ruliananto Winoto, dr., SpOT(K), Elly Silvia, S.E., Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K), Fajar, S.T., Anita Firawati, S.T.**, terima kasih atas semangat dan motivasi yang telah diberikan sehingga lancar dalam menjalani proses pendidikan.
13. **Seluruh staf administrasi di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**, atas segala bantuan selama menempuh pendidikan.
14. **Seluruh pegawai di Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**, atas segala bantuan yang telah diberikan selama saya melakukan penelitian.
15. **Seluruh pegawai di Research Center, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga**, atas segala bantuan yang telah diberikan selama saya melakukan penelitian..
16. **Teman-teman Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Angkatan 2016**, yang telah bekerja sama untuk

menyelesaikan pendidikan, terima kasih atas kerjasama serta dorongan semangat selama menempuh pendidikan ini.

17. Semua mahasiswa Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti angkatan

2019, 2020, 2021 dan 2022, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala bantuan dan dukungan yang telah diberikan di setiap tahapan ujian yang saya jalani.

18. Kepada semua pihak yang belum dapat disebutkan satu persatu, saya mohon maaf

sebesar-besarnya. Untuk itu saya ucapkan terima kasih yang tidak terhingga dan semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat pada semua pihak yang telah ikut terlibat dalam memberikan dorongan, semangat dan doa restu selama saya menempuh pendidikan dari awal sampai selesainya disertasi ini.

Sebagai manusia tentunya tidak ada yang sempurna, untuk berbagai kesalahan dan kekurangan berkaitan dengan pelaksanaan pendidikan Program Studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, maka dari lubuk hati yang terdalam saya mohon maaf yang sebesar-besarnya kepada Promotor, Ko Promotor, para dosen, semua staf administrasi, dan semua pihak. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat dalam pengembangan Ilmu Pengetahuan, dan dapat berkontribusi bagi perkembangan kemajuan teknologi di bidang ilmu kedokteran gigi pada khususnya. Semoga Allah SWT senantiasa meridhoi dan menganugerahkan taufik dan hidayah-Nya kepada kita hamba-Nya. Aamiin.

Surabaya, 20 Oktober 2022

Penulis

RINGKASAN

**MEKANISME PENURUNAN NYERI ORTODONTI
PADA JARINGAN PERIODONTAL MOLAR *RATTUS NORVEGICUS*
PASCA PEMBERIAN KAPSAISIN**

Nyeri dan tidak nyaman merupakan pengalaman yang umum dirasakan pasien selama perawatan ortodonti terutama pada pemakaian peranti cekat. Nyeri selama perawatan ortodonti disebabkan karena penyaluran gaya melalui kawat busur yang menyebabkan perubahan pada jaringan periodontal menghasilkan sisi tekanan dan sisi tarikan. Tekanan pada periodontal akan menyebabkan iskemia, inflamasi dan edema. Adanya respon ini menyebabkan pelepasan mediator inflamasi seperti substansi P, histamin, enkefalin, dopamin, serotonin, glicin, glutamate, prostaglandin, dan leukotrien yang mengakibatkan timbulnya sensasi nyeri.

Usaha-usaha yang telah dilakukan dalam menangani nyeri yang timbul saat perawatan ortodonti, yaitu penggunaan obat-obatan golongan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID), *low level laser therapy*, penggunaan permen karet, vibrasi dan akupunktur, dan juga penggunaan braket dengan teknik *self ligating*. Penggunaan NSAID paling efektif dalam menghilangkan nyeri karena menghambat aktifitas enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) yang mensintesis prostaglandin dari *arachidonat acid*.

Tujuan penelitian adalah untuk menganalisis dan membuktikan mekanisme penurunan nyeri ortodonti pada jaringan periodontal pasca pemberian kapsaisin dengan melihat ekspresi NFkB, IL-10, STAT-3, PGE2, CGRP, TRPV1 secara imunohistokimia dan kadar PGE2 dan Endorphin dengan teknik elisa.

Kapsaisin dilaporkan memiliki berbagai macam manfaat dan efek farmakologi seperti antibakteri, antioksidan, pereda nyeri, dan antiinflamasi. Pemberian dosis tunggal, kapsaisin menimbulkan sensasi panas dan merangsang terlepasnya neuropeptide *calcitonin gene related peptide receptor* (CGRP) akibat ikatan selektif kapsaisin terhadap *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1) dan akibat terlepasnya CGRP ini menimbulkan sensasi nyeri pada individu. Pemberian berulang kapsaisin bersifat anti inflamasi terbukti mampu menurunkan sitokin inflamasi yaitu IL-6, IL-10, TNF- α dan NO dengan cara menghambat sinyal NFkB.

Jenis penelitian adalah *true experimental* dengan rancangan penelitian *posttest only control group design*. Sampel penelitian menggunakan hewan coba (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan, umur 10-12 minggu, berat badan 250-300 gram dan dalam keadaan sehat. Hewan coba berjumlah 42 ekor dan dibagi dalam 6 kelompok, yaitu kelompok normal (K0), kelompok kontrol negatif (KK1), kelompok plasebo (KK2), kelompok perlakuan kapsaisin 15 mg/kg (KP1), 30 mg/kg (KP2) dan 45 mg/kg (KP3) yang masing-masing dalam suspensi *olive oil* 1 ml. Pada kelompok K0, hewan coba determinasi untuk mendapatkan nilai *baseline*, kelompok KK1 hewan coba mendapatkan gaya ortodonti, kelompok KK2 hewan coba mendapatkan gaya ortodonti dan plasebo, sedang pada kelompok perlakuan semua hewan coba mendapatkan gaya ortodonti dan kapsaisin 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg dengan pemberian dosis berulang. Semua hewan coba determinasi setelah pengamatan selama 24 jam. Jaringan mandibula dan serum darah diambil untuk dibuat preparat histologis dan dilakukan pewarnaan IHC untuk kemudian

dihitung jumlah sel yang mengekspresikan NFkB, IL-10, STAT-3, PGE2, CGRP, TRPV1 serta PGE2 dan Endorphin dengan teknik elisa.

Hasil penelitian menunjukkan ada perbedaan signifikan pada ekspresi NFkB, IL-10, PGE2, STAT-3, CGRP dan TRPV1 pada kelompok KP2 dibanding dengan KK1. Hasil pemeriksaan kadar PGE2 dan endorphin dengan teknik elisa menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok KP1 dibanding dengan KK1, dan menunjukkan rasio PGE2/endorphin yang paling kecil.

Berdasar hasil penelitian dan analisis maka temuan baru dari penelitian adalah pemberian kapsaisin dengan dosis 15 mg/kg dalam suspensi *olive oil* dapat berfungsi sebagai analgesik langsung dengan cara menghambat PGE2 tanpa memodulasi endorphin, sedangkan pada dosis 30 mg/kg berfungsi sebagai anti inflamasi yang bekerja secara lokal pada jaringan periodontal.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah mekanisme penurunan sensasi nyeri akibat pergerakan gigi ortodonti bisa melalui 3 jalur, yaitu jalur inflamasi, yaitu dengan menghambat sinyal NFkB, IL-10, PGE2; melalui jalur saraf, yaitu dengan menghambat CGRP, TRPV1, dan jalur sistemik, yaitu dengan menghambat PGE2 tanpa memodulasi endorphin.

SUMMARY

MECHANISM OF ORTHODONTIC PAIN RELIEF IN MOLAR RATTUS NORVEGICUS AFTER CAPSAICIN ADMINISTRATION

Pain and discomfort are common experiences felt by patients during orthodontic treatment, especially with fixed appliances. Pain during orthodontic treatment is caused by the transfer of force through the archwire which causes changes in the periodontal tissue resulting in a pressure side and a tension side. Pressure on the periodontium will cause ischemia, inflammation, and edema. The presence of this response causes the release of inflammatory mediators such as substance P, histamine, enkephalin, dopamine, serotonin, glycine, glutamate, prostaglandins, and leukotrienes which result in pain sensations.

Efforts have been made in dealing with pain that occurs during orthodontic treatment, namely the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), low-level laser therapy, the use of chewing gum, vibration, and acupuncture, as well as use of brackets with self-ligating techniques. The use of NSAIDs is most effective in relieving pain because it inhibits the activity of the enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2) which synthesizes prostaglandins from arachidonic acid.

The purpose of this study was to analyze and prove the mechanism of orthodontic pain relief in periodontal tissue after capsaicin administration by examining the expression of NFkB, IL-10, STAT-3, PGE2, CGRP, TRPV1 with immunohistochemistry and levels of PGE2, and Endorphins by Elisa technique.

Capsaicin has been reported to have various benefits and pharmacological effects such as antibacterial, antioxidant, pain reliever, and anti-inflammatory. Given a single dose, capsaicin causes a hot sensation and stimulates the release of the neuropeptide calcitonin gene-related peptide receptor (CGRP) due to the selective binding of capsaicin to the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and the release of this CGRP causes pain sensations. Repeated administration of capsaicin has an anti-inflammatory effect, which will reduce inflammatory cytokines, IL-6, IL-10, TNF, and NO by inhibiting NFkB signaling.

The type of research is true experimental with a post-test-only control group design. The research sample used male *Rattus norvegicus* strain Wistar experimental animals, aged 10-12 weeks, with body weight 250-300 grams and in good health. The experimental animals were 42 rats and were divided into 6 groups, the normal group (K0), negative control group (KK1), placebo group (KK2), capsaicin treatment group 15 mg/kg (KP1), 30 mg/kg (KP2) and 45 mg/kg (KP3) each in 1 ml olive oil suspension. In the K0 group, the experimental animals were terminated to determine the baseline value, the KK1 group the experimental animals received only orthodontic force, while in the treatment group all experimental animals received orthodontic force and capsaicin 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg with repeated doses. All experimental animals were terminated after 24 hours of observation. Mandibular tissue and blood serum were taken to make histological preparations and stained with IHC to be examined for NFkB, IL-10, STAT-3, PGE2, CGRP, TRPV1 expressions, also PGE2, and Endorphins with Elisa technique.

The results showed that there were significant differences in the expression of NFkB, IL-10, PGE2, STAT-3, CGRP and TRPV1 in the KP2 group compared to the KK1

group. The examination of PGE2 and endorphin levels using the Elisa technique showed a significant difference between the KP1 group compared to the KK1 group and showed the lowest PGE2/endorphin ratio.

Based on the results of research and analysis, a new finding from the study is that the administration of capsaicin in olive oil suspension at a dose of 15 mg/kg has function as a direct analgesic by inhibiting PGE2 without modulating endorphins, while at a dose of 30 mg/kg it functions as an anti-inflammatory.

This study concludes that the mechanism of relieving orthodontic pain sensation due to tooth movement can be achieved through 3 pathways, the inflammatory pathway, by suppressing NFkB, IL-10, and PGE2, the neural pathway, suppressing CGRP, TRPV1, and the systemic pathway, suppressing PGE2 without modulating endorphins.

ABSTRAK

**MEKANISME PENURUNAN NYERI ORTODONTI PADA
JARINGAN PERIODONTAL MOLAR *RATTUS NORVEGICUS*
PASCA PEMBERIAN KAPSAISIN**

Ervina Restiwulan Winoto

Latar Belakang: Nyeri dan rasa tidak nyaman merupakan pengalaman yang umum dirasakan pasien selama perawatan ortodonti terutama pada pemakaian peranti cekat. Nyeri selama perawatan ortodonti disebabkan karena penyaluran gaya melalui kawat busur yang menyebabkan perubahan pada jaringan periodontal menghasilkan sisi tekanan dan sisi tarikan. Tekanan ini menyebabkan pelepasan mediator inflamasi yang mengakibatkan timbulnya sensasi nyeri.

Tujuan: Tujuan penelitian adalah untuk menganalisis dan membuktikan mekanisme penurunan nyeri ortodonti pada jaringan periodontal pasca pemberian kapsaisin.

Metode: Jenis penelitian adalah *true experimental* dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Empat puluh dua ekor tikur Wistar (*Rattus norvegicus*) dibagi dalam 6 kelompok, yaitu kelompok normal (K0), kelompok kontrol negatif (KK1), kelompok plasebo (KK2), kelompok perlakuan kapsaisin 15 mg/kg (KP1), 30 mg/kg (KP2) dan 45 mg/kg (KP3) dalam suspensi *olive oil* 1 ml dan pengamatan selama 24 jam. Pemeriksaan immunohistokimia dilakukan untuk membandingkan ekspresi NFkB, IL-10, STAT-3, PGE2, CGRP, TRPV1 dan pemeriksaan elisa untuk membandingkan kadar PGE2, Endorphin dari masing-masing kelompok.

Hasil: Terdapat perbedaan signifikan pada ekspresi NFkB, IL-10, PGE2, STAT-3, CGRP dan TRPV1 pada kelompok KP2 dibanding dengan KK1 ($p < 0,05$). Hasil pemeriksaan kadar PGE2 dan endorphin dengan teknik elisa menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok KP1 dibanding dengan kelompok KK1 ($p < 0,05$), dan menunjukkan rasio PGE2/endorphin yang paling kecil.

Kesimpulan: penurunan nyeri akibat pergerakan gigi ortodonti bisa melalui 3 jalur, yaitu jalur inflamasi, yaitu dengan menekan NFkB, IL-10 dan PGE2; jalur saraf, dengan menekan CGRP dan TRPV1; serta jalur sistemik, yaitu secara langsung menekan PGE2 tanpa memodulasi endorphin.

Kata kunci: nyeri ortodonti, kapsaisin, NFkB, IL-10, PGE2, STAT-3, CGRP, TRPV1, endorphin, jalur inflamasi.

ABSTRACT

**MECHANISM OF ORTHODONTIC PAIN RELIEF IN PERIODONTAL
LIGAMENT OF MOLAR RAT (*RATTUS NORVEGICUS*)
AFTER CAPSAICIN ADMINISTRATION**

Ervina Restiwulan Winoto

Background: Pain and discomfort are common experiences felt by patients during orthodontic treatment, especially when using fixed appliances. Pain during orthodontic treatment is caused by the transfer of force through the archwire which causes changes in the periodontal tissue resulting in pressure and tension side and this triggers the release of inflammatory mediators resulting sensation of pain.

Objective: This study aimed to analyze the mechanism of orthodontic pain relief in periodontal tissues of molar *Rattus Norvegicus* after capsaicin administration in multiple-dose by oral gavage.

Methods: This type of research is true experimental with a posttest-only control group design. Forty-two Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were divided into 6 groups: normal group (KN), control group (KK1), placebo group (KK2), capsaicin treatment group 15 mg/kg (KP1), 30 mg/kg (KP2) and 45 mg/kg (KK3) in 1 ml olive oil suspension and observations for 24 hours. An immunohistochemical examination was performed to compare the expression of NFkB, IL-10, STAT-3, PGE2, CGRP, TRPV1, and ELISA examination to compare the levels of PGE2 and Endorphin from each group. The collected data were tabulated and the statistical analysis was performed using ANOVA with a significance level of $p < 0.05$.

Results: There were significant differences in the expression of NFkB, IL-10, PGE2, STAT-3, CGRP, and TRPV1 in KP2 compared to KK1 ($p < 0.05$). The results of the examination of PGE2 and endorphin levels using the Elisa technique showed a significant difference between the KP1 group compared to KK1 ($p < 0.05$) and showed the smallest PGE2/endorphin ratio.

Conclusion: The decrease in pain sensation due to orthodontic tooth movement can be achieved by oral gavage administration of capsaicin, therefore it is hoped that capsaicin can be an alternative for orthodontic pain relief.

Keywords: Orthodontic, pain relief, capsaicin, NFkB, IL-10, PGE2, STAT-3, CGRP, TRPV1, Endorphin, inflammatory pathway, neural pathway, systemic pathway.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
PRASYARAT GELAR.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
PANITIA PENGUJI.....	v
SURAT PERNYATAAN.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
RINGKASAN.....	xiii
SUMMARY	xv
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT	xviii
DAFTAR ISI	xix
DAFTAR GAMBAR.....	xxiii
DAFTAR TABEL.....	xxvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xxviii
BAB 1	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1. Manfaat teoritis.....	7
1.4.2. Manfaat praktis.....	7
BAB 2	8
TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Proses Pergerakan Gigi Ortodonti.....	8
2.2 Perubahan yang Terjadi pada Sisi Tekanan.....	12

2.3 Perubahan yang Terjadi pada Sisi Tarikan.....	13
2.4 Nyeri pada Perawatan Ortodonti.....	15
2.5 Kapsaisin.....	17
2.6 <i>Nuclear Factor Kappa B Cells</i> (NFkB).....	21
2.7 <i>Interleukin 10</i> (IL-10)	23
2.8 <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i> (STAT 3).....	24
2.9 <i>Prostaglandin E2</i> (PGE2).....	24
2.10 <i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i> (CGRP).....	25
2.11 <i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i> (TRPV1).....	26
2.12 <i>Endogenous Morphine</i> (Endorphine)	27
BAB 3	29
KERANGKA KONSEPTUAL	29
3.1 Kerangka Konsep.....	29
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	30
3.3 Hipotesis.....	31
BAB 4	32
METODE PENELITIAN.....	32
4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	32
4.2. Uji Etik Penelitian.....	33
4.3 Unit Penelitian, Replikasi dan Randomisasi.....	33
4.3.2 Replikasi.....	34
4.3.3 Randomisasi.....	35
4.4. Variabel Penelitian.....	36
4.4.1 Variabel bebas:.....	36
4.4.2 Variabel penghubung:	36
4.4.3 Variabel terkontrol:.....	36
4.5. Definisi Operasional Variabel.....	36
4.6 Bahan dan Alat Penelitian.....	39
4.6.1 Bahan Penelitian.....	39
4.6.2 Alat Penelitian.....	39
4.7 Tempat dan Waktu Penelitian	39

4.7.1 Tempat penelitian.....	39
4.7.2 Waktu penelitian	40
4.8. Prosedur Penelitian.....	40
4.8.1. Persiapan Sampel	40
4.8.2 Prosedur Pemberian Kapsaisin.....	41
4.8.3 Prosedur Pemasangan <i>closed coil spring</i>	41
4.8.4 Ekstraksi Jaringan	42
4.8.5 Pemeriksaan Imunohistokimia.....	42
4.8.5.1 Pembuatan Parafin Blok Jaringan	42
4.8.5.2 Proses Deparafinisasi	43
4.8.5.3 Pewarnaan dan Pembacaan Imunohistokimia (IHK)	43
4.8.6 Pemeriksaan ELISA.....	44
4.9 Cara Pengolahan dan Analisis Data	44
4.10 Kelaikan Etik.....	44
4.11 Alur Penelitian	45
4.12 Model Analisis Jalur Penurunan Nyeri Ortodonti Pasca Pemberian Kapsaisin.....	46
BAB 5	47
HASIL DAN ANALISIS DATA	47
5.1 Data Penelitian	47
5.1.1 Berat Badan Hewan Coba	47
5.2 NFKB	48
5.3 IL-10.....	51
5.4 STAT-3	54
5.5 PGE-2.....	57
5.6 CGRP	60
5.7 TRPV1	63
5.8 Kadar <i>Prostaglandin E2</i>	66
5.9 Kadar <i>Endorphin</i>	68
5.10 Rasio Kadar PGE2 dan <i>Endorphin</i>	69
5.10 Efek Tekanan Mekanik Ortodonti.....	71
5.11 Efek Kapsaisin 30 mg/kg berat badan.....	73

5.12 Efek Kombinasi antara <i>Olive Oil</i> dan Kapsaisin 30 mg/kg berat badan.....	75
BAB 6	77
PEMBAHASAN	77
6.1 Pengaruh pemberian kapsaisin dan <i>olive oil</i> terhadap ekspresi NFκB.....	78
6.2 Pengaruh pemberian kapsaisin dan <i>olive oil</i> terhadap ekspresi IL-10	80
6.3 Pengaruh pemberian kapsaisin dan <i>olive oil</i> terhadap ekspresi STAT3	81
6.4 Pengaruh pemberian kapsaisin dan <i>olive oil</i> terhadap ekspresi PGE2.....	81
6.5 Pengaruh pemberian kapsaisin dan <i>olive oil</i> terhadap ekspresi CGRP.....	82
6.6 Pengaruh pemberian kapsaisin dan <i>olive oil</i> terhadap ekspresi TRPV1	83
6.7 Pengaruh pemberian kapsaisin dan <i>olive oil</i> terhadap kadar PGE2	83
6.8 Pengaruh pemberian kapsaisin dan <i>olive oil</i> terhadap kadar <i>Endorphin</i>	84
6.2 Temuan Baru	85
6.3 Keterbatasan penelitian:	86
BAB 7	87
PENUTUP	87
7.1 KESIMPULAN	87
7.2 SARAN	87
DAFTAR PUSTAKA	88
LAMPIRAN	95

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 : Sisi tekanan (merah) dan sisi tarikan (biru) pada jaringan periodontal akibat pemberian gaya mekanik ortodonti.....	9
Gambar 2.2 : Gambaran skematis pergerakan gigi ortodonti yang merupakan hasil dari proses resorpsi di sisi tekanan oleh osteoklas dan aposisi di sisi tarikan oleh osteoblas.....	10
Gambar 2.3 : Gambaran pergerakan gigi ortodonti melewati 4 fase	10
Gambar 2.4 : Pergerakan gigi akibat gaya mekanik ortodonti.	11
Gambar 2.5 : Pada sisi tekanan, gaya mekanik ortodonti mengakibatkan perubahan mekanotransduksi dan hipoksia	12
Gambar 2.6 : Diferensiasi osteoblas dan proses aposisi pada sisi tarikan setelah pemberian gaya mekanik ortodonti	14
Gambar 2.7 : Mekanisme terjadinya nyeri ortodonti	16
Gambar 2.8 : Jalur nyeri ortodonti	17
Gambar 2.9 : Gambaran struktur molekul kapsaisin	18
Gambar 2.10 : Penggunaan bahan kapsaisin	19
Gambar 2.11 : Molekuler target kapsaisin	20
Gambar 2.12 : Mekanisme kapsaisin menurunkan rasa nyeri.....	21
Gambar 2.13 : Aktivasi NFkB	21
Gambar 2.14 : <i>Canonical</i> dan <i>non canonical</i> NFkB <i>pathway</i>	26
Gambar 2.15 : Peran CGRP dalam menimbulkan sensasi nyeri saat pergerakan gigi.	27
Gambar 2.16 : TRPV1 dapat diaktifasi oleh rangsangan kimia dan fisik.	28
Gambar 2.17 : Hubungan antara <i>hypothalamus</i> , stress dan <i>endorphin</i>	28
Gambar 3.1 : Kerangka konsep	30
Gambar 4.1 : Skema rancangan penelitian	32
Gambar 4.2 : Skema pemasangan peranti ortodonti pada gigi tikus.	42
Gambar 4.3 : Alur penelitian	45
Gambar 4.4 : Analisis jalur penurunan rasa nyeri ortodonti setelah pemberian kapsaisin. ...	46
Gambar 5.1 : Ekspresi NFkB sisi tarikan dan tekanan pada masing-masing kelompok	50

Gambar 5.2 : Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk NFkB di sisi tarikan. Panah hitam menunjukkan sel yang mengekspresikan NFkB (pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x).....	50
Gambar 5.3 : Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk NFkB di sisi tekanan. Panah hitam menunjukkan sel yang mengekspresikan NFkB (pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x).....	51
Gambar 5.4 : Ekspresi IL-10 sisi tarikan dan tekanan pada masing-masing kelompok	53
Gambar 5.5 : Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk IL-10 di sisi tarikan. Panah hitam menunjukkan sel yang mengekspresikan IL-10 (pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x).....	53
Gambar 5.6 : Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk IL-10 di sisi tekanan. Panah hitam menunjukkan sel yang mengekspresikan IL-10 (pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x)	54
Gambar 5.7 : Ekspresi STAT-3 sisi tarikan dan tekanan pada masing-masing kelompok	56
Gambar 5.8 : Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk STAT-3 di sisi tarikan. Panah hitam menunjukkan sel yang mengekspresikan STAT-3 (pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x).....	56
Gambar 5.9 : Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk STAT-3 di sisi tekanan. Panah hitam menunjukkan sel yang mengekspresikan STAT-3 (pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x).....	57
Gambar 5.10 : Ekspresi PGE-2 sisi tarikan dan tekanan pada masing-masing kelompok	58
Gambar 5.11 : Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk PGE-2 di sisi tarikan. Panah hitam menunjukkan sel yang mengekspresikan PGE-2 (pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x).....	59
Gambar 5.12 : Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk PGE-2 di sisi tekanan. Panah hitam menunjukkan sel yang mengekspresikan PGE-2 (pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x).....	60
Gambar 5.13 : Ekspresi CGRP sisi tarikan dan tekanan pada masing-masing kelompok	62
Gambar 5.14 : Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk CGRP di sisi tarikan. Panah hitam menunjukkan sel yang mengekspresikan CGRP (pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x).....	62

Gambar 5.15 : Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk CGRP di sisi tekanan. Panah hitam menunjukkan sel yang mengekspresikan CGRP (pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x).....	63
Gambar 5.16 : Ekspresi TRPV1 sisi tarikan dan tekanan pada masing-masing kelompok	65
Gambar 5.17 : Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk TRPV1 di sisi tarikan. Panah hitam menunjukkan sel yang mengekspresikan TRPV1 (pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x).....	65
Gambar 5.18 : Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk TRPV1 di sisi tekanan. Panah hitam menunjukkan sel yang mengekspresikan TRPV1 (pemeriksaan dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x).....	66
Gambar 5.19 : Kadar PGE2 pada serum darah pada tiap kelompok.....	67
Gambar 5.20 : Kadar endorphen serum darah pada tiap kelompok Error! Bookmark not defined	69
Gambar 5.21 : Rasio kadar PGE2 dan endorphen serum darah pada tiap kelompok	70
Gambar 5.22 : Hubungan antar variable STAT-3, IL-10, TRPV-1, PGE-2, NFkB, CGRP, endorphen dan PGE-2 dalam serum darah akibat tekanan mekanik ortodonti	71
Gambar 5.23 : Hubungan antar variable STAT-3, IL-10, TRPV-1, PGE-2, NFkB, CGRP, endorphen dan PGE-2 dalam serum darah pasca pemberian kapsaisin dengan dosis 30 mg/kg berat badan.....	73
Gambar 5.24 : Hubungan antar variable STAT-3, IL-10, TRPV-1, PGE-2, NFkB, CGRP, endorphen dan PGE-2 dalam serum darah pasca pemberian kombinasi <i>olive oil</i> dan kapsaisin dengan dosis 30 mg/kg berat badan.....	75
Gambar 6.1 : Analisis jalur mekanisme penurun nyeri ortodonti pasca pemberian kombinasi kapsaisin 30 mg/kg dan <i>olive oil</i>	85

DAFTAR TABEL

Tabel 1 : Klasifikasi tanaman yang mengandung kapsaisin	18
Tabel 5.1 : Rerata dan simpangan baku berat badan hewan coba	48
Tabel 5.2 : Rerata dan simpangan baku ekspresi NFκB di sisi tarikan dan sisi tekanan.....	49
Tabel 5.3 : Rerata dan simpangan baku ekspresi IL-10 di sisi tarikan dan sisi tekanan.....	52
Tabel 5.4 : Rerata dan simpangan baku ekspresi STAT-3 di sisi tarikan dan sisi tekanan.....	55
Tabel 5.5 : Rerata dan simpangan baku ekspresi PGE-2 di sisi tarikan dan sisi tekanan.....	58
Tabel 5.6 : Rerata dan simpangan baku ekspresi CGRP di sisi tarikan dan sisi tekanan.....	61
Tabel 5.7 : Rerata dan simpangan baku ekspresi TRPV1 di sisi tarikan dan sisi tekanan.....	64
Tabel 5.8 : Rerata dan simpangan baku kadar PGE-2 dari serum darah.....	67
Tabel 5.9 : Rerata dan simpangan baku kadar <i>endorphin</i> dari serum darah	68
Tabel 5.10 : Rerata rasio kadar PGE2 dan <i>endorphin</i> dari serum darah	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Laik Etik.....	95
Lampiran 2. Prosedur pembuatan suspensi kapsaisin dan <i>olive oil</i>	96
Lampiran 3. Prosedur pemasangan <i>ni-ti closed coil spring</i>	97
Lampiran 4. Data sheet kapsaisin.	98
Lampiran 5. Data sheet <i>olive oil</i>	100
Lampiran 6. Data sheet NFkB	101
Lampiran 7. Data sheet IL-10	102
Lampiran 8. Data sheet STAT-3	103
Lampiran 9. Data sheet PGE2.....	104
Lampiran 10. Data sheet CGRP	105
Lampiran 11. Data sheet TRPV1	106
Lampiran 12. Data sheet PGE2 elisa	107
Lampiran 13. Data sheet Endorphin	108
Lampiran 14. Foto-foto penelitian	109
Lampiran 15. Publikasi ilmiah	110
Lampiran 16. Hasil analisis statistika.....	111

DAFTAR SINGKATAN

AA	<i>Arachidonat Acid</i>
β -endorphin	<i>β Endogenous Morphin</i>
CCL3	<i>Chemokine Ligand 3</i>
CCL5	<i>Chemokine Ligand 5</i>
GCRP	<i>Calcitonin Gene Related Peptide</i>
cPLA2	<i>cytosol Phospolipase A2</i>
COX1	<i>Cyclooxygenase 1</i>
COX2	<i>Cyclooxygenase 2</i>
CGRP	<i>Calcitonin Gene Related Protein</i>
CXCL10	<i>Chemotactic Ligand10</i>
CXCL12	<i>Chemotactic Ligand12</i>
CXCL13	<i>Chemotactic Ligand13</i>
DAMPs	<i>Damaged Associated Molecular Patterns</i>
Endorphin	<i>Endogenous Morphin</i>
IHK	<i>Imunohistokimia</i>
IL-1 β	<i>Interleukin 1 Beta</i>
IL-10	<i>Interleukin 10</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>
LLLT	<i>Low Level Laser Therapy</i>
LPC	<i>Lysophosphatidylcholine</i>
MAPK	<i>Mitogen Activied Protein Kinase</i>
M-CSF	<i>Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
MyD88	<i>Myeloid Differentiation Factor 88</i>
NfKB	<i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
NFP	<i>Neurofilament Protein</i>
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>
NPY	<i>Neuropeptide Y</i>
NSAID	<i>Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs</i>
PGE2	<i>Prostaglandine 2</i>
POMC	<i>Proopiomelanocortin</i>
RAGE	<i>Receptors for Advanced Glycation End Products</i>
RANK	<i>Receptor Activator of Nuclear Kappa Beta</i>
RANKL	<i>Receptor Activator of Nuclear Kappa Beta Ligand</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RTX	<i>Resiniferatoxin</i>
SP	<i>Substansi P</i>
STAT3	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor β</i>
TLR 4	<i>Toll Like Receptor 4</i>
TNF α	<i>Tumor Necrosis Factor α</i>
TRPV1	<i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i>
VIP	<i>Vasoactive Intestinal Polypeptide</i>