

**MEKANISME PENCEGAHAN RELAPS PERGERAKAN GIGI
ORTODONTI DENGAN PEMBERIAN KOMBINASI
ELECTROLYZED REDUCED WATER DAN
*EPIGALLOCATECHIN GALLATE***

(Penelitian in vivo pada *Rattus norvegicus*)

DISERTASI



OLEH:

ANANDA FIRMAN PUTRANTO

NIM : 021810173003

**PROGRAM STUDI DOKTORAL
ILMU KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

SURABAYA

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**MEKANISME PENCEGAHAN RELAPS PERGERAKAN GIGI
ORTODONTI DENGAN PEMBERIAN KOMBINASI
*ELECTROLYZED REDUCED WATER DAN
EPIGALLOCATECHIN GALLATE***

DISERTASI

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

Oleh:

**ANANDA FIRMAN PUTRANTO
NIM : 021810173003**

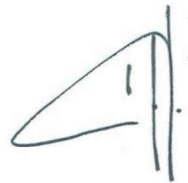
Menyetujui :

Promotor



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

Ko-Promotor



Prof. Dr. Rini Devijanti R. drg., M.Kes., PBO
NIP. 19641216990022001

**Ketua Program Studi
Doktoral 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 : 15 Agustus 2022

Ketua :

Prof. Dr. Rr. Asti Meizarini, drg., MS

Anggota :

1. Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort (K) (Promotor)
2. Prof. Dr. Rini Devijanti Ridwan, drg., M.Kes., PBO (Ko Promotor)
3. Prof. Dr. drh. Aulanni'am, DES
4. Prof. Dr. Retno Indrawati R, drg., M.Si., PBO
5. Dr. Ari Triwardhani, drg., M.Sc., Sp.Ort (K)
6. Dr. Taufan Bramantoro, drg., M.Kes

Ditetapkan dengan surat keputusan

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga

Tentang Tugas menjadi Tim Penguji pada Ujian Disertasi Tertutup

Nomer SK : 378/UN3.1.2/2022

Tanggal : 12 Agustus 2022

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini saya :

NIM : 021810173003
Program Studi : Doktorat Ilmu Kedokteran Gigi
Alamat / No. Telp : Jl. Bendul Merisi Selatan IV No.29 / 08113430334

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 (plagiarism) 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 penulis dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;

Pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya dan apabila dikemudian 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, 19 Januari 2020
Yang membuat pernyataan.



Nama Ananda Firman P

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah rabbil'alamin

Puji syukur senantiasa saya panjatkan ke hadirat Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan. Disertasi ini dapat diselesaikan berkat dorongan, bimbingan, arahan, saran dan perbaikan dari banyak pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA., CA atas kesempatan dan fasilitas pendidikan yang telah diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan gelar Doktor pada Program Studi Ilmu Doktoral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes., M.H. dan Prof. Dr. Darmawan Setijanto, drg., M.Kes sebagai mantan Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas pendidikan yang telah diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan gelar Doktor pada Program Studi Ilmu Doktoral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
3. Ketua Departemen Ortodonsia Dr. Ari Triwardhani, drg., M.Sc., Sp.Ort(K) dan Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort (K) sebagai mantan Ketua Departemen Ortodonsia yang telah memberikan kesempatan untuk menuntut ilmu pada pada Program Studi Ilmu Doktoral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
4. Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort (K) atas kesediaan beliau sebagai promotor dengan penuh kesabaran serta keikhlasan dalam memberikan dorongan, dukungan dan bimbingan, serta wawasan dan pemikiran yang sangat berharga selama saya menjalani program pendidikan doktor hingga selesainya disertasi ini. Saya sampaikan terimakasih yang tak terhingga.
5. Prof. Dr. Rini Devijanti Ridwan, drg., M.Kes., PBO atas kesediaan sebagai ko-promotor yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dengan penuh kesabaran dan keikhlasan memberikan dorongan hingga terselesaikannya disertasi ini. Saya sampaikan terimakasih yang tak terhingga.

6. Kedua orang tua saya Bapak R. Mohammad Yogiartono, drg., M.Kes dan Alm Ibu Rahjoe Poerbanti, dr., serta kedua mertua saya Alm Bapak Ir. Muhammad Arief, M.Kes dan Ibu Varin Wildania Firdaus yang dengan penuh cinta dan kasih sayang telah membesarkan, mendidik, memberi dorongan semangat, doa dan bimbingannya senantiasa kepada kami dan keluarga saya tercinta istri Vanydia Aisyah, dr., Sp.KFR., M.Ked.Klin serta anak-anak saya Fawnia Zhafirah Izzaty dan Muhammad Fakhri Al Faraby, terima kasih atas segala pengorbanan, dukungan, doa restunya
7. Prof. Dr. Aulani'am, drh, DES, selaku penguji tamu, atas waktu yang diberikan dan masukan yang berharga dalam penyelesaian penulisan disertasi ini.
8. Prof. Dr. Retno Indrawati R, drg., M.Si., PBO; Prof. Dr. Rr. Asti Meizarini, drg., MS; Dr. Ari Triwardhani, drg., M.Sc., Sp.Ort (K); Dr. Taufan Bramantoro, drg., M.Kes selaku penguji, atas waktu yang diberikan dan penuh kesabaran membimbing, memberi ilmu, mendukung dan mencari solusi dari awal sampai selesainya penulisan disertasi ini.
9. Agus Murdojohadi Putradjaka, A.Md. dari Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, atas waktu yang diluangkan, kesabaran dan bantuannya selama pengerjaan penelitian.
10. Wibi Riawan, S.Si, M.Si, di Laboratorium Biokimia dan Biomol Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Satuman, S.Si., M.Kes di Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dan Pardi Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya atas waktu yang diluangkan, kesabaran dan bantuannya kerjasamanya dalam penelitian disertasi ini.
11. Seluruh staf dosen Departemen Ortodonsia Prof. Thalca Hamid, drg., MHPed., PhD., Sp.Ort(K), Prof. Dr. I Gusti Aju Wahyu Ardani, drg, M.Kes., Sp.Ort(K), Ervina Restiwulan Winoto, drg., M.Kes., Sp.Ort(K), Alida drg, M.Kes., Sp.Ort(K), Adya Pramusita, drg., M.Si, Dr. Alexander Patera Nugraha, drg., M.Imun., M.Kes, Regina Purnama Dewi, drg., M.Imun, Dwi Rahmawati, drg., M.Kes, Nurul Aisyah Rizky Putranti, drg, Ratna Nurlia A, drg, telah memberikan kesempatan serta dukungannya kepada saya untuk menempuh pendidikan lanjut
12. Staf Tenaga Kependidikan Departemen Ortodonsia Pak Pur, Masrifah, SE., Wulan Novitasari dan staf Tenaga Kependidikan Prodi Ilmu Doktoral Bu Erna.
13. Semua teman-teman peserta Program Studi Ilmu Doktoral Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga angkatan 2018, yang saling mendorong, mendukung, mengingatkan dan memberi masukan, terimakasih atas kekompakannya.

14. Kepada sahabat-sahabatku yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang selalu mendorong, mendukung, mengingatkan dan memberi masukan, sehingga berkontribusi dalam penulisan ini.
15. Saudara-saudara tercinta, Ir. Anindya Rizi Santika, ST., Annisaa Wastiti, SE., M. Thariq Nadhafi, Apt., M.Farm., Widyanti Afifah, Apt., M.Farm., M. Naufal Madji, Violentina Intan L, M. Zulfikar Daffa, ST serta ponakan-ponakan yang telah mendorong dan mendukung untuk melanjutkan pendidikan Doktor.

Semoga penelitian ini dapat bermanfaat untuk kemajuan ilmu kedokteran maupun kedokteran gigi dan bagi siapapun yang berkepentingan. Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan anugerahNya untuk kita semua. Aamiin Ya Robbal'Alamiin.

Surabaya, Agustus 2022

Penulis

ABSTRAK

Latar belakang: Relaps ortodonti atau kembalinya gigi ke posisi semula setelah perawatan ortodonti selesai dirawat dengan piranti ortodonti aktif. Pergerakan gigi ortodonti (PGO) memerlukan remodeling jaringan periodontal yang berperan sangat penting terhadap kecenderungan gigi kembali ke posisi semula sebelum perawatan. Pemberian kombinasi ERW dan EGCG dalam upaya meningkatkan mekanisme osteogenesis sebagai material obat dari bahan alam yang dapat mencegah *relaps* PGO pada sisi tarikan. **Tujuan:** Menganalisis mekanisme remodeling tulang alveolar relaps gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG. **Metode dan Material:** 54 tikus *Wistar (Rattus norvegicus)* dibagi dalam 3 kelompok yaitu kelompok KN(-): tanpa perlakuan, kelompok KP(+): dengan pemberian simvastatin, kelompok P: dengan pemberian kombinasi ERW dan EGCG. Pada hari ke-0, 7, 14 hewan coba dikorbankan dan jaringan maksila diisolasi. Dilakukan pemeriksaan ekspresi TGF- β , NF- κ B, MMP-8, RANKL, kadar ALP dan ROS, jumlah sel osteoklas dan osteoblas, serta jarak pergerakan gigi ortodonti diperiksa. **Hasil:** Kelompok perlakuan menunjukkan penurunan kadar ROS, ekspresi NF- κ B, MMP-8, RANKL, jumlah sel osteoklas, jarak *relaps* PGO dan peningkatan ekspresi TGF- β , kadar ALP, dan jumlah sel osteoblas. **Simpulan:** Pemberian kombinasi ERW dan EGCG dapat menghambat pencegahan *relaps* pada remodeling tulang alveolar sisi tarikan selama PGO.

Kata Kunci: Kombinasi ERW dan EGCG, Pergerakan gigi ortodonti, Relaps, Remodeling tulang alveolar

ABSTRACT

Background: Orthodontic relapse or the return of teeth to their starting position after orthodontic treatment has been completed with active orthodontic appliances. Orthodontic tooth movement requires periodontal tissue remodeling which plays a very important role in the tendency of teeth to return to their starting position before treatment. Administration of ERW and EGCG combination is an effort to increase the osteogenesis mechanism as a natural drug material that could prevent orthodontic tooth movement relapse on the tensile side. **Objective:** To analyze the mechanism of alveolar bone remodeling in orthodontic tooth relapse after administration of ERW and EGCG combination. **Methods and Materials:** 54 Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were divided into 3 groups: KN(-) group: without treatment, KP(+) group: given simvastatin, group P: given a combination of ERW and EGCG. On day 0, 7, 14 experimental animals were sacrificed and maxillary tissue was isolated. We examined the expression of TGF- β , NF-B, MMP-8, RANKL, levels of ALP and ROS, the number of osteoclasts and osteoblasts, as well as the distance of movement of orthodontic teeth. **Results:** The treatment group showed decreased levels of ROS, expression of NF-B, MMP-8, RANKL, number of osteoclasts, orthodontic tooth movement relapse distance and increased expression of TGF- β , levels of ALP, and number of osteoblasts. **Conclusion:** Administration of ERW and EGCG combination can inhibit the prevention of relapse in the tensile side alveolar bone remodeling during orthodontic tooth movement.

Keywords: Combination of ERW and EGCG, Orthodontic tooth movement, Relapse, Alveolar bone remodeling

RINGKASAN

Maloklusi adalah ketidaksesuaian hubungan antar gigi atau rahang yang menyimpang dari normal yang derajatnya berbeda-beda dari rendah ke tinggi. Hal tersebut menyebabkan kebutuhan akan perawatan ortodonti mengalami peningkatan tidak hanya di Indonesia tetapi juga di banyak negara lain. Perawatan ortodonti bertujuan untuk merapikan letak susunan gigi ke dalam lengkung geligi yang benar, sehingga memperbaiki fungsi kunyah, keserasian wajah, estetik, kesehatan jaringan mulut, stabilitas kedudukan gigi setelah perawatan, serta menggerakkan gigi dengan meminimalkan efek yang merugikan pada gigi dan jaringan pendukung membutuhkan waktu 2-3 tahun.

Relaps ortodonti atau kembalinya gigi ke posisi semula setelah perawatan ortodonti selesai dirawat dengan piranti ortodonti aktif. Beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya relaps yaitu pertumbuhan gigi molar ketiga, tekanan otot, kegagalan menghilangkan faktor penyebab, kebiasaan buruk, dan tidak memakai retainer. Prevalensi relaps setelah perawatan ortodonti mencapai angka 50% setelah 1 tahun penggunaan retainer. Upaya pemberian bahan obat tertentu dilakukan untuk pencegahan relaps. Bifosfonat merupakan obat terapi osteoporosis yang dapat digunakan untuk meningkatkan stabilitas tulang alveolar baru yang terbentuk pasca perawatan ortodonti. Simvastatin juga dapat mencegah relaps melalui penghambatan aktivitas osteoklas dalam fungsi resorpsi tulang dan stimulasi pembentukan tulang.

Pencegahan relaps yang efektif perlu dilakukan untuk mengurangi durasi perawatan ortodonti dengan mengoptimalkan remodeling pada tulang alveolar pada sisi tarikan dengan pemberian terapi bahan alami. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis remodeling tulang alveolar relaps gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG terhadap variabel terkait yaitu Biometriks relaps, jumlah sel osteoklas, jumlah sel osteoblas, kadar ALP, kadar ROS, ekspresi NF- κ B, ekspresi MMP-8, ekspresi RANKL, ekspresi TGF- β .

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental *laboratories*. Desain penelitian ini adalah randomized post test only control group design. Pengukuran variabel hanya dilakukan setelah pemberian perlakuan, ada pengulangan atau replikasi dan ada kelompok kontrol atau pebanding. Unit eksperimen dalam penelitian ini adalah tikus Wistar jantan yang diperoleh dari Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya, dewasa, jantan, umur 16-20 minggu, berat badan antara 250-300 gram. Terdapat 3 kelompok yaitu : kelompok kontrol negatif dgn pemberian ERW, kelompok kontrol positif dengan pemberian simvastatin, dan kelompok perlakuan dengan pemberian kombinasi ERW dan EGCG selama 14 hari. Penelitian ini menggunakan kekuatan close coil spring dengan panjang 8 mm diletakkan diantara gigi insisif sentral rahang atas kanan dan gigi molar pertama rahang atas kanan. Kekuatan close coil spring diukur menggunakan tension gauge untuk menghasilkan kekuatan sebesar 10 gram. Ekstraksi jaringan dilakukan pada hari ke 0, 7, dan 14 *post debonding*.

Terdapat peningkatan kadar ALP, ekspresi TGF- β , jumlah sel Osteoblas, serta terdapat penurunan kadar ROS, ekspresi NF- κ B, ekspresi MMP-8, ekspresi RANKL, jumlah sel Osteoklas pada remodeling tulang alveolar relaps gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG. 9. Mekanisme pencegahan relaps pergerakan gigi ortodonti ditunjukkan pada analisis jalur NF- κ B - TGF- β – Osteoblas – Biometriks relaps yang menunjukkan aktivitas TGF- β mempunyai kontribusi paling besar terhadap peningkatan jumlah osteoblas dalam proses aposisi tulang.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN ORIGINALITAS	iii
PANITIA PENGUJI PROPOSAL DISERTASI.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	viii
RINGKASAN	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG.....	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan Umum	7
1.3.2 Tujuan Khusus	7
1.4 Manfaat	8
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	8
1.4.2 Manfaat Praktis	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Electrolyzed Reduced Water (ERW).....	9
2.2 Epigallocatechin-3-gallate (EGCG).....	11
2.3 Pergerakan Gigi Ortodonti.....	14
2.4 Teori Pergerakan Gigi Ortodonti	16
2.5 Tekanan Mekanis Ortodonti Terhadap Tulang Alveolar	18

2.6 Respon Jaringan Periodontal Terhadap Pergerakan Gigi Ortodonti.....	19
2.7 Biomekanik Pergerakan Gigi.....	20
2.8 <i>Relaps</i> Gigi Ortodonti	20
2.8.1 Faktor Penyebab Relaps Gigi Ortodonti	22
2.8.2 Pencegahan Relaps Gigi Ortodonti.....	24
2.9 <i>Transforming Growth Factor Beta</i> (TGF- β)	25
2.10 <i>Runt-Related Transcription Factor-2</i> (Runx-2).....	26
2.11 <i>Growth Factor</i> (Faktor Pertumbuhan)	27
2.11.1 <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF)	28
2.11.2 <i>Fibroblast Growth Factor 2</i> (FGF-2).	28
2.12 <i>Receptor Activator of Nuclear Factor-κ β Ligand</i> RANKL.....	29
2.13 <i>Receptor Activator of Nuclear Factor-κ β</i> (RANK)	29
2.14 <i>Osteoprotegerin</i> (OPG).....	30
2.15 <i>Alkaline Phosphatase</i> (ALP).....	32
2.16 Kolagen tipe 1	33
2.17 Osteoklas	34
2.17.1 Pengertian Umum	34
2.17.2 Osteoklastogenesis	35
2.18 Osteoblas.....	36
2.19 <i>Matriks Metaloproteinase-8</i> (MMP-8)	38
2.20 Radikal Bebas dan Antioksidan	39
2.21 <i>Melondialdehyde</i> (MDA).....	41
2.22 <i>Heat Shock Protein 70</i> (HSP-70).....	41
2.23 <i>Danger Associate Molecule Pattern</i> (DAMP).....	42
2.24 Makrofag.....	43
2.25 <i>Toll-Like Resceptor</i> (TLR).....	44
2.26 <i>Tumor Necrosis Factor</i> (TNF).....	45
2.27 <i>Interleukin-10</i> (IL-10).....	45
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	 47

3.1 Kerangka Konseptual.....	47
3.2 Penjelasan Teori Kerangka Konseptual	48
3.3 Hipotesis Penelitian	50
 BAB 4 METODE PENELITIAN	 52
4.1 Jenis Penelitian.....	52
4.2 Rancangan Penelitian	52
4.3 Unit Eksperimen dan Replikasi	53
4.3.1 Unit Eksperimen	53
4.3.2 Replikasi	54
4.4 Tempat dan Waktu Penelitian	55
4.4.1 Tempat Penelitian	55
4.4.2 Waktu Penelitian.....	55
4.5 Variabel Penelitian.....	56
4.5.1 Variabel Bebas	56
4.5.2 Variabel Tergantung	56
4.5.3 Variabel Terkendali	56
4.6 Definisi Operasional	56
4.7 Alat dan Bahan Penelitian.....	58
4.7.1 Alat Penelitian untuk Perlakuan Ortodonti	58
4.7.2 Bahan Penelitian	59
4.8 Prosedur Penelitian	60
4.8.1 Pembuatan ERW	60
4.8.2 Pembuatan campuran ERW dan EGCG	61
4.8.3 Persiapan Sampel Penelitian dan Perlakuan Hewan Coba	61
4.9 Analisis Data.....	68
4.10 Kerangka Analisis Jalur	69
4.11 Alur Penelitian	70
 BAB 5 HASIL PENELITIAN	 71

5.1 Pengukuran Biometriks Relaps.....	72
5.2 Hasil Pemeriksaan Histopatologi Jumlah Osteoklas.....	73
5.3 Hasil Pemeriksaan Histopatologi Jumlah Osteoblas.....	75
5.4 Hasil Pemeriksaan Kadar <i>Alkaline Fosfatase</i> (ALP).....	77
5.5 Hasil Pemeriksaan Kadar <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS)	78
5.6 Hasil Ekspresi <i>Receptor activator of nuklear factor-κ β ligand</i> (RANKL).....	80
5.7 Hasil Ekspresi <i>Matrix Metalloproteinase</i> (MMP-8).....	81
5.8 Hasil ekspresi <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i> (NF- κ B)	83
5.9 Hasil Ekspresi <i>Transforming Growth Factor Beta</i> (TGF- β)	85
5.10 Hubungan Kausalistik Antar Variabel yang Diteliti.....	88
 BAB 6 PEMBAHASAN.....	 91
6.1 Pengaruh Pemberian Kombinasi ERW dan EGCG Terhadap Biometrik Relaps.....	91
6.2 Pengaruh Pemberian Kombinasi ERW dan EGCG Terhadap Jumlah Osteoklas.....	93
6.3 Pengaruh Pemberian Kombinasi ERW dan EGCG Terhadap Jumlah Osteoblas.....	95
6.4 Pengaruh Pemberian Kombinasi ERW dan EGCG Terhadap Kadar ALP	97
6.5 Pengaruh Pemberian Kombinasi ERW dan EGCG Terhadap Kadar ROS	98
6.6 Pengaruh Pemberian Kombinasi ERW dan EGCG Terhadap Ekspresi RANKL.....	100
6.7 Pengaruh Pemberian Kombinasi ERW dan EGCG Terhadap Ekspresi MMP-8.....	102
6.8 Pengaruh Pemberian Kombinasi ERW dan EGCG Terhadap Ekspresi NF- κ B	105
6.9 Pengaruh Pemberian Kombinasi ERW dan EGCG Terhadap Ekspresi TGF- β).	106
6.10 Analisis Jalur Hubungan Antar Variabel ALP, ROS, TGF- β , NF- κ B, MMP-8, RANKL, Jumlah Sel Osteoblas dan Osteoklas Serta Biometrik <i>Relaps</i> Pada Remodeling Tulang Alveolar Relaps Gigi Ortodonti Setelah Pemberian Kombinasi ERW dan EGCG.....	108
6.11 Temuan Baru.....	111
6.11.1 Keterbatasan Penelitian.....	111
 BAB 7 PENUTUP	 112
5.1 Kesimpulan	113
5.2 Saran	113

DAFTAR PUSTAKA	114
LAMPIRAN.....	129

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil uji homogenitas dan normalitas antar kelompok perlakuan	71
Tabel 2. Deskripsi rerata, simpangan baku (SD), dan Kruskal Wallis biometriks relaps antar kelompok.....	73
Tabel 3. Deskripsi rerata, simpangan baku (SD), Kruskal Wallis jumlah sel osteoklas antar kelompok.....	75
Tabel 4. Deskripsi rerata, simpangan baku (SD), dan Kruskal Wallis jumlah sel osteoblas antar kelompok.....	76
Tabel 5. Deskripsi rerata, simpangan baku (SD), dan Kruskal Wallis kadar ALP antar kelompok.....	78
Tabel 6. Deskripsi rerata, simpangan baku (SD), dan Kruskal Wallis kadar ROS antar kelompok.....	79
Tabel 7. Deskripsi rerata, simpangan baku (SD), dan Kruskal Wallis jumlah ekspresi RANKL antar kelompok.....	81
Tabel 8. Deskripsi rerata, simpangan baku (SD), dan Kruskal Wallis jumlah ekspresi MMP-8 antar kelompok.....	83
Tabel 9. Deskripsi rerata, simpangan baku (SD), dan Kruskal Wallis jumlah ekspresi NF- κ B antar kelompok.....	85
Tabel 10. Deskripsi rerata, simpangan baku (SD), dan Kruskal Wallis jumlah ekspresi TGF- β antar kelompok.....	87
Tabel 11. Hasil Pengujian Koefisien Jalur Biometriks Relaps	88

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Gambaran umum generator elektrolisis	10
Gambar 2. Peran flavonoid menghambat pembentukan ROS	12
Gambar 3. Fase pergerakan gigi dengan penerapan gaya ortodonti	17
Gambar 4. Mekanisme pergerakan gigi ortodonti	20
Gambar 5. Peran tulang alveolar dalam memediasi pergerakan dan relaps gigi ortodonti.	21
Gambar 6. Runx-2 dalam diferensiasi osteoblas	27
Gambar 7 Mekanisme aktivasi DAMP dan respon inflamasi	43
Gambar 8 Aktivasi of Toll-like receptors (TLRs)	45
Gambar 9. Diagram batang rerata biometriks relaps PGO antar kelompok	72
Gambar 10. Gambaran histopatologi sel osteoklas dengan pembesaran 400x	74
Gambar 11. Diagram batang rerata jumlah sel osteoklas	74
Gambar 12. Gambaran histopatologi sel osteoblas dengan pembesaran 400x	76
Gambar 13. Diagram batang rerata jumlah sel osteoblas	76
Gambar 14. Diagram batang rerata kadar ALP	77
Gambar 15. Diagram batang rerata kadar ROS	79
Gambar 16. Gambaran imunohistokimia ekspresi RANKL dengan pembesaran 400x	80
Gambar 17. Diagram batang rerata jumlah ekspresi RANKL	81
Gambar 18. Gambaran imunohistokimia ekspresi MMP-8 dengan pembesaran 400x	82
Gambar 19. Diagram batang rerata jumlah ekspresi MMP-8	83
Gambar 20. Gambaran imunohistokimia ekspresi NF- κ B dengan pembesaran 400x	84
Gambar 21. Diagram batang rerata jumlah ekspresi NF- κ B	84
Gambar 22. Gambaran imunohistokimia ekspresi TGF- β dengan pembesaran 400x	86
Gambar 23. Diagram batang rerata jumlah ekspresi TGF- β	87
Gambar 24. Analisis jalur mekanisme pencegahan relaps gigi ortodonti dengan pemberian kombinasi ERW dan EGCG	90

DAFTAR ISTILAH dan LAMBANG

ALP	: Alkaline Fosfatase
BALP	: Bone Alkaline Phosphatase
BMP	: Bone morphogenic protein
CSF	: Colony stimulating factor
DAMPs	: Damage/danger-Associated Molecular Patterns
DNA	: Deoxybonucleic Acid
ECM	: Extracelular Matrix
EGCG	: Epigallocatechin-3-gallate
ERW	: Elektrolyzed Reduced Water
FGF	: Fibroblas Growth Factor
GCF	: Gingival Crevicular Fluid
GM-CFU	: Granulocyte Macrophage Colony Unit
GF	: Growth Factor
HGF	: Hepatocyte Growth Factor
HIF-1 α	: Hypoxya-inducible factor-1 α
IGF	: Insuline-like growth factor
IL-1	: Interleukin
MCSF	: Macrophage colony stimulating factor
MMP	: Matrix metalloproteinase
MMP-8	: Matrix metalloproteinase-8
MSC	: Mesenchymal Stem Cell
NF- κ B	: Nuclear Factor Kappa B
OPG	: Osteoprotegerin
PDGF	: Pletelet-derived Growth Factor
PDL	: Periodontal Ligamen
PGO	: Pergerakan Gigi Ortodonti
PICP	: Prokolagen Tipe 1 C Terminal Propeptide

PINP	: Prokolagen Tipe 1 N Terminal Propeptide
PTH	: Paratiroid Hormone
RANK	: Receptor activator of nuclear factor kappa β
RANKL	: Receptor activator of nuclear factor kappa β ligand
ROS	: Reactive Oxygen Species
RUNX2	: Runt-Related Transcription Factor 2
SOR	: Senyawa Oksigen Reaktif
TGF- β	: Transforming Growth Factor β
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
TLR-4	: Toll Like Receptor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor