

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

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 (Proffit, 2012). Hasil Riset Kesehatan Dasar Nasional Indonesia 2018 menunjukkan prevalensi maloklusi mencapai 74,1% (Kemenkes, 2018). Maloklusi adalah ketidaksesuaian hubungan antar gigi atau rahang yang menyimpang dari normal yang derajatnya berbeda-beda dari rendah ke tinggi (Wijayanti, 2014). Hal tersebut menyebabkan kebutuhan perawatan ortodonti di Indonesia terus meningkat. Kebutuhan akan perawatan ortodonti mengalami peningkatan tidak hanya di Indonesia tetapi juga di banyak negara lain (Artun *et al.*, 2009).

Relaps ortodonti atau kembalinya gigi ke posisi semula setelah perawatan ortodonti selesai dirawat dengan piranti ortodonti aktif (Sheibani *et al.*, 2010; Alam, 2012). Menurut *British Standard Institute* dalam Iswari (2012), *relaps* itu sendiri adalah kembali ke bentuk awal maloklusi setelah dikoreksi, dan diartikan sebagai perubahan apapun dari posisi akhir gigi setelah perawatan. Beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya *relaps* yaitu pertumbuhan gigi molar ketiga, tekanan otot, kegagalan menghilangkan faktor penyebab, kebiasaan buruk dan retainer yang tidak maksimal.

Prevalensi terjadinya *relaps* yang dilaporkan di Teheran, dari 500 orang yang dirawat ortodonti, 61,5 % terjadi *relaps* (Sheibani *et al.*, 2010). Menurut Devreese *et al.*, (2007), prevalensi *relaps* setelah perawatan ortodonti mencapai angka 50% setelah 1 tahun penggunaan retainer. Kejadian *relaps* tidak bisa diprediksi apalagi jika dikaitkan dengan

perubahan pada gigi-geligi yang terjadi sepanjang usia, reorganisasi jaringan gingival dan periodontal setelah pemakaian piranti ortodonti, serta adanya pertumbuhan (Alam, 2012). Berdasarkan hal tersebut, setelah perawatan ortodonti selesai diperlukan masa retensi untuk mencegah terjadinya *relaps* yang membuat lama perawatan pasien menjadi lebih panjang sehingga membutuhkan kerjasama pasien dalam waktu yang cukup lama (Proffit *et al.*, 2012).

Etiologi *relaps* secara umum disebabkan oleh faktor intrinsik pada ligamen periodontal dan tulang alveolar serta faktor ekstrinsik seperti pertumbuhan struktur wajah, tekanan jaringan lunak, dan interdigitasi (Erik *et al.*, 2003). Pergerakan gigi ortodonti (PGO) memerlukan remodeling jaringan periodontal yang berperan sangat penting terhadap kecenderungan gigi kembali ke posisi semula sebelum perawatan (Maltha *et al.*, 2015). Ligamen periodontal memegang peranan penting dalam PGO, karena kemampuan jaringan ini dalam merespon kekuatan mekanik yang diterimanya menyebabkan adanya remodeling tulang alveolar sehingga gigi bisa bergerak. Tanpa adanya ligamen periodontal pada gigi yang mengalami *ankylosis*, gigi tidak dapat bergerak. Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa saat kekuatan aktif piranti ortodonti dilepaskan, terdapat sisa kekuatan pasif dari ligamen periodontal untuk mempertahankan posisi barunya (Brahmanta and Prameswari, 2005; Rahardjo, 2009). Pada proses *relaps* dan PGO terjadi adanya peningkatan diferensiasi osteoklas di daerah tekanan dan penurunan osteoklas di daerah regangan/tarikan yang mengindikasikan remodeling tulang alveolar merupakan faktor penting pada proses terjadinya *relaps* ortodonti. (Franzen *et al.*, 2013). Jumlah osteoklas pada sisi tarikan akan meningkat pada hari ke 7 namun akan menurun pada hari ke 14, sedangkan jumlah osteoblas akan meningkat pada hari ke 14 hingga hari ke 28 pada sisi tarikan selama PGO (Ariffin *et al.*, 2011).

Resorpsi tulang ditandai dengan peningkatan aktivitas osteoklas yang dikendalikan oleh sitokin pro inflamasi yaitu IL-1, IL-6 dan TNF- α yang menstimulasi osteoklastogenesis dalam meresorpsi tulang melalui *receptor activator of NF- κ B ligand* (RANKL), *receptor activator of NF- κ B* (RANK) dan *Osteoprotegerin* (OPG). Dalam beberapa penelitian ditunjukkan bahwa OPG adalah *inhibitor* RANKL dan menghalangi ikatan antara RANKL dengan RANK, sehingga menghambat osteoklastogenesis yang mengakibatkan peningkatan pembentukan osteoblas yang akan menjadi osteoblas yang matang atau osteosit (Andrade *et al.*, 2012; Lenner, 2012). TNF- α diekspresikan dalam ligamen periodontal pada sisi tekanan. TNF- α penting untuk mengatur jarak pergerakan gigi dan pembentukan osteoklas selama PGO. TNF- α terekspresi pada makrofag yang meningkat selama PGO mulai hari ke 7 hingga hari ke 14 (Noguchi *et al.*, 2019). TNF- α dapat menginduksi Aktivasi MMP-8 dan *reactive oxygen species* (ROS) yang dihasilkan oleh neutrofil. Peningkatan MMP-8 akan mengakibatkan kerusakan jaringan periodontal dan tulang alveolar (Sorsa, 2004).

Pada daerah tarikan selama PGO akan mengalami perenggangan atau tertarik. Sel fibroblas akan menstimulasi peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) pada permukaan sel makrofag yang selanjutnya membentuk kompleks sinyaling mengaktifkan faktor transkripsi *Nuclear Factor Kappa β* (NF- κ B) yang akan menginduksi pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti *Transforming Growth Factor β* (TGF- β) dan sitokin anti-inflamasi seperti *Interleukin-10* (IL-10). Sekresi TGF- β dan IL-10 yang meningkat pada sisi tarikan akan menstimulasi aktivasi Runx-2 yang menyebabkan ekspresi OPG pada permukaan osteoblas meningkat sehingga akan terjadi ikatan RANK-OPG. PGO diduga menstimulasi Runx-2 pada sel osteoblas di tulang alveolar sisi tarikan. Sel fibroblas yang terletak pada permukaan makrofag terinflamasi akan Runx-2 merupakan faktor transkripsi kunci terkait dengan diferensiasi osteoblas. Runx-2 seringkali terekspresi pada osteoblas hari ke 7, 14 hingga hari ke 28 karena merupakan penanda teraktivasinya osteoblas sebagai respon jejas tarikan PGO yang kontinyu

(Nugraha *et al.*, 2018; Narmada *et al.*, 2020). Peningkatan aktivitas osteoblas selama pembentukan tulang akan disertai peningkatan kadar enzim *Alkaline Phosphatase* (ALP) (Intan *et al.*, 2008). Gaya tekan PGO menimbulkan jejas dan inflamasi pada jaringan periodontal. NF- κ B merupakan gen mediator yang terekpresi sebagai mediator stress seluler memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup sel, pertumbuhan, diferensiasi sel, dan apoptosis. Stimulasi mekanis diduga mengaktifkan NF- κ B dan mempengaruhi metabolisme tulang. Ekspresi NF- κ B selama PGO meningkat mulai hari ke 3 hingga hari ke 14 (Takano-Yamamoto *et al.*, 2017).

Cara yang umum dilakukan untuk mencegah *relaps* setelah PGO selesai, yaitu adanya fase retensi, menggunakan retainer atau dapat juga dipasang retainer yang dipasang secara cekat pada permukaan palatal atau lingual gigi, dan atau menggunakan *adjunctive procedurs* (Littlewood *et al.*, 2016). Penggunaan retainer lepasan dirasa kurang nyaman bagi pasien, kesulitan dalam memasang dan melepas retainer serta pasien tidak patuh dalam waktu pemakaian reteiner (Lin *et al.*, 2015).

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 (Khrisnan *et al.*, 2015). Simvastatin adalah obat yang terkait dengan fase anabolik (Han *et al.*, 2010), meningkatkan kepadatan tulang dan dilaporkan bahwa simvastatin meningkatkan aktivitas osteoblas dan menghambat aktivitas osteoklastik (Park, 2009). Simvastatin juga dapat mencegah relaps melalui penghambatan aktivitas osteoklas dalam fungsi resorpsi tulang dan stimulasi pembentukan tulang. Efek samping pemberian topical simvastatin dapat menyebabkan inflamasi mukosa rongga mulut (Zhao *et al.*, 2012; Hon *et al.*, 2010).

Berbagai upaya terus dilakukan untuk menemukan suatu material bersifat obat yang dapat meminimalkan pencegahan *relaps* akibat PGO. Salah satunya adalah penggunaan *Elektrolyzed Reduced Water* (ERW). ERW adalah salah satu cara terapi dalam kedokteran yang menggunakan media air dari proses elektrolisis yang menghasilkan pH bersifat basa yang mempunyai potensi sebagai anti inflamasi dan anti oksidan (Nakae, 2000). Penelitian pendahuluan sudah pernah dilakukan pada tikus *Wistar* untuk memeriksa efek ERW terhadap jaringan periodontal pada PGO. Pemberian ERW dengan cara disonde sebanyak 2,5 ml/300 g BB setiap pagi hari yang dapat mempercepat proses remodeling tulang. Secara pengukuran biometrik, terbukti bahwa ERW dapat mempercepat proses remodeling tulang (Putranto, 2017).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, peneliti berupaya ingin menemukan suatu material obat dari bahan alam yang dapat mempengaruhi mekanisme pencegahan *relaps* pergerakan gigi ortodonti dengan menggunakan kombinasi ERW dan EGCG. Daun teh hijau Jawa Timur (*Camelia sinensis*) memiliki senyawa aktif seperti *Epigallocatechin Gallate* (EGCG) yang dikenal dapat meningkatkan remodeling tulang melalui *peningkatan Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Fibroblast Growth Factors* (FGF-2). Remodeling tulang alveolar sangat penting dalam pergerakan gigi ortodonti yang optimal (Inayati *et al.*, 2020).

Teh hijau terkenal memiliki manfaat kesehatan yang luar biasa yang menjadikan EGCG berperan penting. EGCG dalam teh hijau telah dipelajari memiliki efek anti kanker, memiliki penghambatan angiogenesis, melindungi DNA dari agen karsinogenik, dan mempromosikan apoptosis sel kanker. Mengonsumsi teh hijau secara teratur membantu menghindari penyakit kardiovaskular dengan meningkatkan aktivitas anti-inflamasi, sementara zat antioksidan dalam teh hijau membantu mengurangi jumlah oksidan dalam

tubuh, menghambat konten pro-trombotik yang mencegah penyumbatan pembuluh darah, dan mengurangi oksidasi lipoprotein densitas rendah (Narmada *et al.*, 2020)

Sampai saat ini belum ada penelitian kombinasi ERW dan EGCG yang digunakan sebagai anti inflamasi dan anti oksidan akibat PGO melalui jalur hambatan pada ROS dan potensinya pada remodeling tulang alveolar. Berdasarkan pemaparan fakta, telaah pustaka, dan penelitian pendahuluan yang sudah dilakukan, timbul peluang untuk menganalisis peran kombinasi ERW dan EGCG dalam mekanisme osteogenesis sebagai bahan yang dapat mencegah *relaps* PGO pada sisi tarikan. Diharapkan penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai terapi pencegahan *relaps* yang memiliki efek mengurangi lama perawatan ortodonti, efek samping yang minimal dan juga terjangkau digunakan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu:

1. Apakah terjadi peningkatan ekspresi TGF- β pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG ?
2. Apakah terjadi peningkatan kadar ALP pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG ?
3. Apakah terjadi peningkatan jumlah sel Osteoblas pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG?
4. Apakah terjadi penurunan kadar ROS pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG?
5. Apakah terjadi penurunan ekspresi NF- κ B pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG?
6. Apakah terjadi penurunan ekspresi MMP-8 pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG?

7. Apakah terjadi penurunan ekspresi RANKL pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG?
8. Apakah terjadi penurunan jumlah sel Osteoklas pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG?
9. Apakah terdapat hubungan antara peningkatan ekspresi TGF- β , peningkatan kadar ALP, peningkatan jumlah sel Osteoblas, penurunan kadar ROS, penurunan ekspresi NF- κ B, penurunan ekspresi MMP-8, penurunan ekspresi RANKL, serta penurunan jumlah sel Osteoklas pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis mekanisme remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis peningkatan ekspresi TGF- β pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG.
2. Menganalisis peningkatan kadar ALP pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG.
3. Menganalisis peningkatan jumlah sel Osteoblas pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG.
4. Menganalisis penurunan kadar ROS pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG.
5. Menganalisis penurunan ekspresi NF- κ B pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG.

6. Menganalisis penurunan ekspresi MMP-8 pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG.
7. Menganalisis penurunan ekspresi RANKL pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG.
8. Menganalisis penurunan jumlah sel Osteoklas pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG.
9. Menganalisis hubungan antara peningkatan ekspresi TGF- β , peningkatan kadar ALP, peningkatan jumlah sel Osteoblas, penurunan kadar ROS, penurunan ekspresi NF- κ B, penurunan ekspresi MMP-8, penurunan ekspresi RANKL, serta penurunan jumlah sel Osteoklas pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Mengungkapkan teori molekuler tentang peningkatan ekspresi TGF- β , peningkatan kadar ALP, peningkatan jumlah Osteoblas, penurunan kadar ROS, penurunan ekspresi NF- κ B, penurunan aktivitas MMP-8, penurunan ekspresi RANKL, serta penurunan jumlah Osteoklas pada remodeling tulang alveolar *relaps* gigi ortodonti setelah pemberian kombinasi ERW dan EGCG.

1.4.2 Manfaat Praktis

Aplikasi pemberian kombinasi ERW dan EGCG diharapkan dapat digunakan sebagai perbaikan pencegahan *relaps* gigi ortodonti sehingga dapat mempersingkat lamanya perawatan, dan sebagai bahan yang mudah terjangkau.