

## **DISERTASI**

# **MEKANISME PERCEPATAN REMODELING JARINGAN PERIODONTAL AKIBAT PEMBERIAN OKSIGEN HIPERBARIK PADA PERGERAKAN GIGI ORTODONTI**

**Penelitian Eksperimental Laboratorik pada *Cavia cobaya***



**ARYA BRAHMANTA**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2016**

**MEKANISME PERCEPATAN REMODELING JARINGAN  
PERIODONTAL AKIBAT PEMBERIAN OKSIGEN HIPERBARIK  
PADA PERGERAKAN GIGI ORTODONTI**

**DISERTASI**

**Untuk memperoleh Gelar Doktor  
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor  
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
telah dipertahankan di hadapan  
Panitia Ujian Doktor Terbuka  
Pada hari : Senin  
Tanggal : 14 Maret 2016  
Pukul : 10.00-12.00 WIB**

**Oleh :**

**ARYA BRAHMANTA  
011217017337**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2016**

**LEMBAR PENGESAHAN**

DISERTASI

MEKANISME PERCEPATAN REMODELING JARINGAN PERIODONTAL  
AKIBAT PEMBERIAN OKSIGEN HIPERBARIK PADA  
PERGERAKAN GIGI ORTODONTI

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 14 MARET 2016

Oleh :

Promotor

Prof. Soetjipto, dr., M.S., Ph.D

NIP. 195002171978031002

Kopromotor

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

NIP.195601071981031001

Disertasi ini telah diuji dan dinilai  
oleh panitia penguji Ujian Tahap I (Tertutup)  
pada Tanggal 03 Februari 2016

**Panitia penguji :**

- Ketua : 1. Prof. Harjanto JM,dr.AIFM
- Anggota : 2. Prof. Soetjipto, dr., M.S., Ph.D
3. Dr. Ida Bagus Narmada, drg.,Sp.Ort (K)
4. Prof.Dr. Aulanni'am, drh.,DES
5. Dr. Dian Mulawarmanti, drg. MKes
6. Dr. A.Retno Pudji Rahayu, drg. MKes
7. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr. MKes



Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Tentang Panitia Penguji Disertasi

Nomor : 24/UN3.1.1/KD/2016  
Tanggal: 1 Februari 2016

## UCAPAN TERIMA KASIH

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Alhamdulillah rabbil'alamin, segala puji syukur saya kehadirat Allah yang maha Pengasih lagi Penyayang atas semua rahmat, taufiq dan hidayahNya sehingga disertasi ini dapat saya selesaikan

Disertasi ini dapat terselesaikan berkat bimbingan, arahan, saran dan koreksi dari Tim Promotor, oleh karena itu pada kesempatan ini perkenankan saya untuk menyampaikan rasa terimakasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi tingginya kepada yang terhormat :

Prof. H. Soetjipto, dr., M.S., PhD, sebagai Promotor sekaligus Penasehat akademik, yang dengan penuh pengertian, perhatian, kesabaran serta keikhlasan telah membimbing, memberikan dukungan, meluangkan waktu untuk berdiskusi dan memberi masukan pada penelitian saya. Kepada beliau saya ucapkan terima kasih yang tidak terhingga.

Dr. I.B. Narmada, drg., Sp.Ort (K), sebagai Ko- Promotor yang dengan penuh perhatian, kesabaran dan keikhlasan telah memberikan arahan, dukungan, semangat, meluangkan waktu untuk konsultasi, masukan dan saran pada penelitian saya. Kepada beliau saya ucapkan terima kasih yang tidak terhingga.

Dengan selesainya disertasi ini, maka saya mengucapkan terimakasih yang sebesar besarnya kepada :

Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., MT., Ak selaku Rektor Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Fasichul Lisan, Apt., selaku mantan Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas pendidikan yang telah diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan gelar Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U (K), Prof. Dr. David S Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE (K) selaku Wadek I, Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K) selaku Wadek II dan Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., MS, Sp.MK(K) selaku Wadek III dan seluruh jajarannya, atas kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. H. Joewono Soeroso, dr., M.Sc., Sp.PD-KR selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., Sp.A(K), Sp.JP, FIHA., selaku mantan Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Pendidikan Pascasarjana Universitas Airlangga, yang telah memberikan asuhan akademik selama masa studi.

Laksamana Muda TNI (Purn) Sudirman, Ir., S.IP., SE., M.AP, Rektor Universitas Hang Tuah, H. Mochamad Jurianto, SE., MM, selaku mantan Rektor Universitas Hang Tuah yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dr. Dian Mulawarmanti, drg., MS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Widyastuti, drg., SpPerio selaku WD I, Soeprijanto, drg., MPd selaku WD II serta Fanny M Laihad, drg., MM., Sp.BM selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah yang telah memberikan kesempatan dan dukungan kepada saya untuk mengikuti pendidikan pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Terima kasih yang sebesar besarnya kepada sejawat saya di Departemen Ortodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah : H. Pambudi Rahardjo, drg., MS., Sp.Ort (K); Bambang Sucahyo, drg., Sp.Ort; Maria Lisdiana Tanjung, drg., M.A.P; Robianto Mulyosoemarto, drg; Noengki Prameswari, drg., MKes; Budi Handayani, drg., Sp.Ort yang telah memberikan semangat, dorongan dan segala bantuan selama pendidikan ini.

Terima kasih yang tulus saya ucapkan kepada Pembimbing dan Panitia Penguji mulai dari ujian kualifikasi sampai ujian Disertasi Tahap I: Prof. Dr. Harjanto J.M., dr., AIFM, Prof. Dr. *Aulanni'am.drh., DES*, Dr. Dian Mulawarmanti, drg., MS, Dr. Retno Pudji Rahayu, drg., MKes, Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., MKes, atas pencerahan, masukan dan saran serta solusi terbaik kepada saya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada staf pengajar di Program Doktor Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr, MS; Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs, MSi, Prof. Dr. M. Zainuddin, Apt., Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS., Prof. Retno Handajani, dr., MS, Ph.D., Prof. Purnomo, dr., Sp.BK., Dr.PH; Widodo JP, dr. MPH., Dr.PH; Siti Pariani, dr, MS, MSc, PhD; Dr. Sunaryo, dr., MS, MSc; Dr. Florentina. Sustini, dr, MS; Toetik Koesbardiati, Dra. PhD, Dr. Gondo Mastutik, drh., MKes., Prof. Dr. Harjanto J.M., dr., AIFM, Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., MSc., SpPar-K, Dr. Gadis Meinarsari, dr., MKes yang telah memberikan ilmu pengetahuan dasar dan terapan yang sangat berharga dan bermanfaat membantu saya dalam menyusun disertasi.

Komite Kelaikan Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, atas masukan yang telah diberikan untuk terlaksananya penelitian dengan baik dan lancar.

Dr. H. Moh. Guritno Suryokusumo, dr., SMHS, DEA, yang telah memberikan bimbingan, masukan dan arahan tentang ilmu terapi hiperbarik oksigen dalam menyelesaikan penelitian disertasi ini.

*Agung Wijayadi*, drg., Sp.Ort., selaku Kepala Ruang Penelitian Kesehatan Penyelaman dan Hiperbarik Lakesla Drs. Med. R. Rijadi Sastropanoelar Phys. Surabaya beserta staf, dan Hisnindarsyah SE, dr., Mkes., CFEM selaku mantan Kepala Ruang Penelitian Kesehatan Penyelaman dan Hiperbarik Lakesla atas bantuannya dalam proses penelitian dalam *animal chamber*.

Wibi Riawan, SSi di Laboratorium Biokimia Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, atas bantuan dan waktu yang telah diberikan kepada saya dalam menyelesaikan penelitian disertasi ini.

Heri Soemantoro dan rekan-rekan di Laboratorium Ilmu Biokimia Unit Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas bantuan dan waktu yang telah diberikan kepada saya dalam menyelesaikan penelitian disertasi ini.

Pak Bari dan rekan-rekan di Laboratorium Patologi Anatomi gedung *diagnostic centre* (GDC) RSUD Dr Soetomo Surabaya dan rekan-rekan, atas seluruh bantuan dan waktu yang telah diberikan kepada saya dalam menyelesaikan penelitian disertasi ini.

Terimakasih kepada Dr. Sutopo, drg, MSc, mbak Adhri, bu Asmunah, mbak Fitri. dan semua staf di pasca sarjana FK Unair atas bantuannya selama pendidikan program doktor ini.

Kepada seluruh teman seperjuangan di Program Doktor Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2012,

Widyastuti, Rini Riyanti, Herniyanti, Astrid, Budi Handayani, Febtarini, Sonny Subiyantoro, Enny Suswanti, Erwin Astha Triyono, Dhelya Widasmara, Abdul Rochim, Sukanto, Hairrudin, Syamsulina Revianti, Arif Wahyono, Noengki Prameswari, Fanny M Laihah. Ucapan terima kasih atas persahabatan dan kekompakan yang telah terjalin selama ini, sukses selalu untuk kita semua.

Akhirnya pada kesempatan ini, saya sampaikan rasa hormat dan kasih sayang serta terima kasih yang terdalam dari lubuk hati saya kepada orang tua saya Ir. Djoko Sadono., MSi dan Diah Endang Sumbawati, SE atas segala cinta kasih, didikan dan teladan yang telah diberikan pada saya, untuk papa mama tercintalah penghargaan tertinggi atas pencapaian pendidikan ini saya persembahkan. Mertua saya Ir. Agus Aman Sudibyoy, MM dan Dra. Nani Mulyani, MM, terima kasih yang tak terhingga, untuk seluruh doa bapak dan ibu yang telah mendukung semua langkah untuk mencapai hal terbaik dalam kehidupan saya.

Kepada istri saya, Irvanda Mulyaningsih, drg., Sp.Ort, dan anak-anak; Arfan Naufal Danish dan Arzachel Haidar Fahri, terima kasih atas cinta, doa, dukungan, semangat, pengertian dan kesabaran sehingga pendidikan ini bisa terselesaikan. Terima kasih untuk adikku Windu Prima Dwi Andrian, dr., dan istri Ratih Paramita Sari, dr., kakak ipar Rizki Rokhmadhoni Pikir, dr., Sp.A dan istri Devi Ariani Sudibyoy, dr., Sp. S., adik ipar Dodi Tri Oktavianto, dr dan istri Siti Rahmawati, dr., serta para keponakan tercinta atas doa dan segala dukungannya.

Terima kasih saya sampaikan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi motivasi, dan mendukung serta membantu hingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Semoga disertasi ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan kedokteran gigi dan bagi masyarakat. Semoga Allah melimpahkan berkat dan rahmatNya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini. Aamiin ya rabbal ' alamin.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

## RINGKASAN

### MEKANISME PERCEPATAN REMODELING JARINGAN PERIODONTAL AKIBAT PEMBERIAN OKSIGEN HIPERBARIK PADA PERGERAKAN GIGI ORTODONTI

Penelitian Eksperimental Laboratorik pada *Cavia cobaya*

Arya Brahmanta

Penampilan telah menjadi salah satu faktor interaksi sosial yang sangat penting. Dalam kehidupan manusia modern dengan penampilan luar yang menarik dapat memberikan kepercayaan diri pada seseorang. Sebagai bagian struktur wajah, gigi mempunyai peran penting karena kebanyakan orang seringkali memperhatikan susunan dan kesejajaran gigi. Jika posisi atau keadaan gigi-geligi anterior kurang baik atau tidak beraturan, daya tarik wajah akan berkurang pula. Masyarakat semakin menyadari bahwa keadaan gigi yang tidak teratur pada lengkung rahang, dikenal dengan istilah maloklusi, ini akan mempengaruhi penampilan. Prevalensi penderita maloklusi di Indonesia saat ini sekitar 80%, dan maloklusi sendiri merupakan masalah kesehatan yang cukup besar setelah karies gigi dan penyakit periodontal yang semakin meningkat dari tahun ke tahun, hal ini membuat kebutuhan akan perawatan ortodonti semakin diperlukan.

Perawatan ortodonti adalah salah satu jenis perawatan yang dilakukan di bidang kedokteran gigi, bertujuan mendapatkan penampilan dentofasial yang menyenangkan secara estetika yaitu dengan menghilangkan susunan gigi berdesakan, mengoreksi penyimpangan gigi-geligi, mengoreksi hubungan antar insisal serta menciptakan hubungan oklusi yang baik. Agar gigi dapat bergerak, pada ligamen periodontal harus terbentuk osteoklas berfungsi meresorpsi tulang yang berdekatan dengan ligamen periodontal yang tertekan, sedangkan pada sisi tarikan terjadi pembentukan kembali tulang baru oleh osteoblas. Namun yang menjadi masalah dalam perawatan ortodonti adalah waktu perawatan cenderung membutuhkan waktu yang lama. Berbeda dengan cabang ilmu kedokteran gigi yang lain, perawatan ortodonti memerlukan waktu perawatan yang lama, yaitu akan menerima terapi aktif selama 2-3 tahun. Salah satu penelitian menemukan bahwa waktu rata – rata perawatan ortodonti membutuhkan 25,5 bulan, karena berhubungan dengan remodeling jaringan periodontal.

Aplikasi tekanan ortodonti dapat menghambat vaskularisasi jaringan periodontal dan aliran darah mengakibatkan *local ischemia*, hialinisasi jaringan, dan kematian sel pada ligamen periodontal, sehingga menyebabkan terjadinya perubahan biokimia, seluler dan molekuler. Pada daerah tekanan, kekuatan mekanis ortodonti dapat menghambat aliran darah ligamen periodontal, menyebabkan berkurangnya perfusi darah ke dalam jaringan, kondisi ini disebut hipoksia. Kondisi hipoksia dapat mempengaruhi proliferasi sel ataupun menginduksi apoptosis, tergantung dari *gradient* oksigen. Pada daerah tarikan, kekuatan mekanis ortodonti dapat menyebabkan



regangan didaerah tarikan serta mempengaruhi vaskularisasi dan aliran darah ligamen periodontal, menghasilkan sintesis lokal, pelepasan molekul neurotransmitter dan sitokin serta *growth factor*.

Berbagai upaya untuk membantu mempercepat proses perawatan ortodonti, Salah satu upaya untuk membantu mempercepat proses pergerakan gigi ortodonti ialah dengan pemberian *Oxygen Hyperbaric* (OHB) yang merupakan salah satu cara pengobatan dalam kedokteran yang menggunakan oksigen tekanan tinggi secara terus-menerus pada tubuh dengan tekanan udara lebih besar dari tekanan atmosfer normal. Pasien menghirup oksigen murni, 100% oksigen pada tekanan udara lebih dari 1 *Atmosfir Absolute* (ATA) di dalam ruang udara bertekanan tinggi (RUBT) atau *hyperbaric chamber*. Pemberian OHB meningkatkan oksigen terlarut dalam darah dan menghasilkan tekanan parsial tinggi oksigen (pO<sub>2</sub>). Sebuah peningkatan pO<sub>2</sub> mempengaruhi tekanan oksigen untuk regenerasi jaringan, yang akan meningkatkan kolagen dan sintesis *adenosine triphosphate* (ATP), dan aktifitas osteoblasik dan osteoklastik. Terdapat akselerasi dalam penyembuhan tulang dan peningkatan jumlah pembentukan tulang baru dengan pemberian OHB. Menurut hasil penelitian terdahulu, mengenai efek pemberian oksigen hiperbarik pada proses pergerakan gigi pada hewan coba, didapatkan hasil peningkatan jumlah osteoblas serta terdapat peningkatan *trabecular bone volume* dan *trabecular bone number* pada hewan coba yang mendapat perlakuan pemberian oksigen murni 100% 2,4 ATA. Penelitian ini dilakukan selama 7 hari dengan dosis prosedur selama 3x30 menit dengan masing-masing istirahat selama 5 menit.

Penelitian yang dilakukan merupakan *true experimental laboratories*. Rancangan penelitian menggunakan *Completely randomized design* untuk mengetahui efek pemberian OHB 2,4 ATA selama 3 x 30 menit interval istirahat 5 menit sekali sehari selama 7 hari pada unit eksperimen dengan pengukuran variabel hanya dilakukan setelah pemberian perlakuan. Pengambilan unit eksperimen dilakukan secara acak, menggunakan replikasi dan ada control pembanding. Unit eksperimen penelitian adalah *Cavia cobaya* jenis kelamin jantan, berat 350-500 g, umur  $\pm$ 3 bulan dalam kondisi sehat. Teknik pengambilan sampel pada masing-masing kelompok adalah secara *simple random allocation* dan dibagi menjadi 3 kelompok, masing masing terdiri dari 8 ekor *Cavia cobaya*. Kelompok kontrol negative (X1) adalah *Cavia cobaya* tidak diberi perlakuan apapun. Kelompok kontrol positif (X2) adalah *Cavia cobaya* dipasang *separator* karet selama 2 minggu. Kelompok perlakuan (X3) adalah *Cavia cobaya* dipasang *separator* karet dan diberi OHB 2,4 ATA selama 3 x 30 menit sekali sehari selama 7 hari. pada *animal chamber*. Pemasangan *separator* karet berkekuatan 0,0284 kN dan 0,0474 kN pada gigi insisif pertama kiri rahang atas *Cavia cobaya* dengan menggunakan *separator appliance* selama 2 minggu untuk memicu pergerakan gigi ortodontik. Setelah itu ketiga kelompok *Cavia cobaya* dikorbankan untuk dilakukan pengamatan secara Imunohistokimia dengan cara dianestesi menggunakan ketamin dan acepromazine kemudian dilakukan dekaputasi, selanjutnya diambil jaringan tulang maksila. Sampel unit analisis dibuat sediaan irisan dengan ketebalan 4 $\mu$ m, kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia terhadap

ekspresi HIF-1 $\alpha$ , MMP-8, OCN dan TGF- $\beta$  dengan mikroskop cahaya pada sejumlah 20 lapangan pandang dengan pembesaran 1000x.

Respon akibat tekanan mekanik ortodontik dan terapi tambahan OHB 2,4 ATA selama 3 x 30 menit interval istirahat 5 menit sekali sehari selama 7 hari dievaluasi melalui perubahan molekuler dengan metode imunohistokimia dari endotel pembuluh darah, fibroblas ligamen periodontal, osteoblas dan osteoclas tulang alveolar masing masing kelompok penelitian terhadap ekspresi HIF-1 $\alpha$ , MMP-8, OCN, dan TGF- $\beta$  pada mekanisme percepatan remodeling jaringan periodontal. Hasil analisis jalur hubungan antar variabel ekspresi HIF-1 $\alpha$ , MMP-8, OCN, dan TGF- $\beta$  pada mekanisme percepatan remodeling jaringan periodontal di dapatkan : Pada daerah tarikan, pemberian OHB akan meningkatkan TGF- $\beta$  di daerah tarikan, kemudian perubahan TGF- $\beta$  didaerah tarikan akan meningkatkan OCN yang kemudian berpengaruh pada PGO didapatkan ( $p < 0,05$ ). Pada daerah tekanan, pemberian OHB akan meningkatkan HIF-1 $\alpha$  di daerah tekanan, kemudian perubahan HIF-1 $\alpha$  didaerah tekanan akan meningkatkan MMP-8 yang kemudian berpengaruh pada PGO ( $p < 0,05$ ).

Temuan baru pada penelitian ini adalah adanya efek pemberian OHB 2,4 ATA selama 3x30 menit sekali sehari selama 7 hari dalam mekanisme percepatan remodeling jaringan periodontal dari pergerakan gigi ortodontik dengan cara : Meningkatkan percepatan remodeling jaringan periodontal melalui jalur HIF-1 $\alpha$ , MMP-8 dan PGO di daerah tekanan serta meningkatkan percepatan remodeling jaringan periodontal melalui jalur TGF- $\beta$ , OCN, dan PGO didaerah tarikan.

## SUMMARY

### THE MECHANISM OF PERIODONTAL REMODELING PROCESS WITH HYPERBARIC OXYGEN DURING ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT

Experimental Laboratory Study on *Cavia cobaya*

Arya Brahmanta

Facial appearance has become one of important factors in social interaction. Nowadays, man with an attractive appearance will feel more confident. As part of face, teeth have an important role since most people have recently considered more on the alignment of the teeth. People realize that crowding condition of the dental arch, known as malocclusion, will affect the attractiveness of facial appearance. The prevalence of malocclusion in Indonesia has currently become 80%, and considered as the 3<sup>rd</sup> biggest health problem after dental caries and periodontal disease. Thus, orthodontic treatment is necessary.

Orthodontic treatment as one of dental treatments aims to improve aesthetic dentofacial appearance by conducting correction for the condition of the crowding teeth and the relation of the upper and lower incisors to create a good occlusion. To trigger tooth movement, osteoclasts must be produced in periodontal ligament to resorb alveolar bone in the pressure area. On the other side, osteoblasts must be produced in the tension area to build formation of new bone. However, orthodontic treatment process usually takes long time. Unlike other dental treatments, orthodontic treatment requires an active therapy for 2-3 years. A previous study even found that the average time needed for orthodontic treatment is 25.5 months since it deals with periodontal tissue remodeling.

Moreover, the application of orthodontic pressure can occlude the periodontal tissue vascularization and blood flow resulting in local ischemia, tissue hyalinization, and cell death in the periodontal ligament, thus causing biochemical, cellular and molecular changes. In the pressure area, the mechanical orthodontic force can inhibit periodontal ligament blood flow, causing reduced blood perfusion in tissue, called as hypoxia condition. This condition can affect the cells or induce apoptosis, depended on the oxygen gradient. In the tension area, on the other hand, the mechanical orthodontic force can cause strain triggering vascularization and blood flow in the periodontal ligament, producing a local synthesis, and releasing neurotransmitter molecules, cytokines and growth factors.

Various researches actually have been conducted to accelerate the process of orthodontic treatment. One of them is the provision of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBO), in which oxygen with high pressure is continuously used with air pressure greater than normal atmospheric pressure. During this therapy, patients must breathe pure 100% oxygen more than 1 atmosphere absolute (ATA) in the hyperbaric chamber. HBO therapy can increase the dissolved oxygen in the blood and produce high partial pressure of oxygen ( $pO_2$ ). The increasing of  $pO_2$ , as a result, can affect

oxygen pressure for tissue regeneration, which will increase collagen, adenosine triphosphate (ATP) synthesis, and osteoblastic-osteoclastic activities. Therefore, it can be considered that HBO therapy can accelerate the healing process of bone and increase the amount of new bone formation. Similarly, according to the result of a previous studies, HBO therapy used for orthodontic tooth movement can trigger the increasing of osteoblasts, trabecular bone volume and trabecular bone number in experimental animals treated with 100% pure oxygen of 2.4 ATA for 7 days with a dose of 3x30 minute procedure during each rest for 5 minutes.

This research was conducted as an experimental laboratory study with completely randomized study design using post-test only control group design to determine the effect of an additional provision of 2.4 ATA HBO therapy for 3 x 30 minutes once a day for 7 with 5 minute interval. Experiment research units were healthy male *Cavia cobaya* weighed 350-500 g and aged  $\pm$  3 months old. The sampling technique conducted, furthermore, was by randomly dividing those into three groups, namely negative control group (X1), positive control group (X2) and treatment group (X3), each consisting of 8 *Cavia cobaya*. Elastic separator with 0.0284 and 0.0474 kN tension force was inserted between central incisor of the maxillary for 2 weeks to trigger orthodontic tooth movement. Next, all in those three groups were sacrificed, and then their maxillary bone tissue was taken for immunohistochemistry observation. Sample analysis unit was then prepared by making preparation slices with a thickness of 4 $\mu$ m, and the expressions of HIF-1 $\alpha$ , MMP-8, OCN and TGF -  $\beta$  were examined with a light microscope at a 20 field of view with 1000x magnification.

Moreover, response to mechanical stress due to orthodontic and adjunctive therapy of 2.4 ATA HBO for 3 x 30 minutes once a day for 7 with 5 minute interval was evaluated through molecular changes by using immunohistochemical method. The immunohistochemical method was conducted to examine the responses of vascular endothelial, fibroblasts in the periodontal ligament, osteoblasts and osteoclasts in the alveolar bone to the expressions of HIF-1 $\alpha$ , MMP-8, OCN and TGF- $\beta$  triggered by the mechanism of periodontal tissue remodeling.

Based on the results of correlation analysis on the expressions of HIF-1 $\alpha$ , MMP-8, osteocalcin and TGF- $\beta$ , moreover, the OHB could affect the expression of TGF- $\beta$  in the tension area, while the expression of TGF- $\beta$  could affect the expression of OCN. The correlation between OCN expression and PGO had a significance level of 0.001 ( $P < 0.05$ ). It indicates that OCN expression could affect PGO. The results of correlation analysis also show that HBO could affect the expression of HIF-1 $\alpha$  in the pressure area, while the expression of HIF-1 $\alpha$  could affect the expression of MMP-8. The correlation between MMP-8 expression and PGO had a significance level of 0.001 ( $P < 0.05$ ). It means that MMP-8 expression could affect PGO. Finally, it can be concluded that the additional provision of HBO therapy with 2.4 ATA for 3x30 minutes with 5 minute interval once a day for 7 days can improve orthodontic tooth movement by accelerating periodontal tissue remodeling mechanism through TGF- $\beta$ , OCN and PGO in tension area and through HIF-1 $\alpha$  and MMP-8 and PGO in pressure area.

## ABSTRACT

### THE MECHANISM OF PERIODONTAL REMODELING PROCESS WITH HYPERBARIC OXYGEN DURING ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT

Experimental Laboratory Study on *Cavia cobaya*

**Introduction:** Mechanical force of orthodontics, would inhibit periodontal ligament vascularization and blood flow. Hyperbaric oxygen therapy is one of many solutions which stimulates the healing process of periodontal tissue and increase the amount of new bone formation.

**Objective:** To investigate the mechanism of HBO 2.4 ATA for 3 x 30 minutes once a day with 5 minutes interval for 7 days as adjuvant therapy to accelerated periodontal remodeling process during orthodontic tooth movement.

**Methods:** The study was an experimental laboratories research with completely randomized design. Twenty four males *Cavia cobaya* were divided into three groups, (X1) as the control group, (X2) as the group with orthodontic force, (X3) as the group with orthodontic force followed by HBO 2.4 ATA. MMP-8, TGF- $\beta$ , HIF-1 $\alpha$  and OCN expressions were measured by using immunohistochemistry technique, PGO were examined by linear distance then analyzed by ANOVA followed by LSD and pathway analysis test ( $p < 0.05$ ).

**Results:** HBO 2.4 ATA for 3 x 30 minutes once a day with 5 minutes interval for 7 days increased HIF-1 $\alpha$ , MMP-8 expressions in the pressure area, and increased TGF- $\beta$ , OCN in the tension area. ANOVA test showed a significant difference in all the groups. Pathway analysis showed connection between TGF- $\beta$ , OCN, PGO in the tension area and HIF-1 $\alpha$ , MMP-8, PGO at pressure area ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** HBO 2.4 ATA for 3 x 30 minutes once a day for 7 with 5 minutes interval could effectively accelerate periodontal remodeling process showed by increasing HIF-1 $\alpha$ , MMP-8 especially at pressure area and increasing TGF- $\beta$ , OCN at the tension area

**Keywords:** Orthodontic tooth movement, Hyperbaric Oxygen Therapy, accelerate periodontal remodeling process

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Pengesahan	iii
UCAPAN TERIMA KASIH	v
RINGKASAN	viii
SUMMARY	xi
ABSTRACT	xiii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xx
DAFTAR SINGKATAN	xxi
<b>Bab 1 PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang	8
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.3.1 Tujuan Umum	9
1.3.2 Tujuan Khusus	9
1.4 Manfaat Penelitian	10
1.4.1 Manfaat Teoritis	10
1.4.2 Manfaat Praktis	11
<b>Bab 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>12</b>
2.1 Perawatan ortodontik	12
2.2 Pergerakan gigi ortodontik	14
2.2.1 RANKL	18
2.2.2 RANK	18
2.2.3 OPG	19
2.3 Teori pergerakan gigi ortodontik	21
2.3.1 Tahap Tahap pergerakan gigi	23
2.4 Ligamen periodontal	25
2.4.1 Struktur	26
2.4.2 Komponen	27
2.4.3 Ligamen periodontal dan pergerakan gigi	28
2.5 Tulang alveolar	30
2.5.1 Struktur	31
2.5.2 Komponen	31
2.5.3 Remodeling tulang alveolar	35
2.6 Pengaruh kekuatan mekanis ortodonti terhadap ligamen periodontal dan tulang alveolar	38
2.7 Respon jaringan periodontal dan tulang alveolar terhadap pergerakan gigi ortodontik	39
2.8 <i>Hypoxia-inducible factor-1</i> (HIF-1)	42

2.9	<i>Osteocalcin (OCN)</i>	43
2.10	<i>Matrix metalloproteinase- 8 (MMP-8)</i>	45
2.11	<i>Transforming growth factor beta (TGF-β)</i>	46
2.12	Oksigen hiperbarik (OHB)	47
2.12.1	Sejarah Terapi Oksigen Hiperbarik	49
2.12.2	Efek Terapeutik OHB	50
2.12.3	Aspek fisika OHB	52
2.12.4	Aspek fisiologi OHB	54
2.12.5	Mekanisme OHB	57
2.12.6	Indikasi dan kontraindikasi OHB	60
2.12.7	OHB dan sel jaringan tubuh	63
Bab 3	KERANGKA KONSEPTUAL dan HIPOTESIS PENELITIAN	67
3.1	Kerangka konseptual penelitian	67
3.2	Hipotesis penelitian	70
Bab 4	MATERI dan METODE PENELITIAN	71
4.1	Jenis penelitian	71
4.2	Rancangan penelitian	71
4.3	Unit eksperimen, Replikasi dan Randomisasi	72
4.3.1	Unit eksperimen	72
4.3.2	Replikasi	73
4.3.3	Randomisasi	74
4.4	Variabel penelitian dan definisi operasional	74
4.4.1	Variabel penelitian	74
4.4.2	Definisi operasional	74
4.5	Alat dan bahan penelitian	76
4.5.1	Alat	76
4.5.2	Bahan	77
4.6	Lokasi dan waktu penelitian	77
4.6.1	Lokasi	77
4.6.2	Waktu	78
4.7	Pelaksanaan penelitian	79
4.7.1	Prosedur persiapan hewan coba	79
4.7.2	Pembagian kelompok hewan coba	79
4.7.3	Prosedur perlakuan pada hewan coba	80
4.7.4	Metode pemeriksaan imunohistokimia	81
4.7.5	Metode perhitungan terhadap ekspresi HIF-1α, MMP-8 , OCN dan TGF - β	84
4.8	Alur penelitian	86
4.9	Analisis data	87
Bab 5	HASIL PENELITIAN	89
5.1	Hasil pemeriksaan imunohistokimia dan biometrik pergerakan gigi	89
5.1.1	Hasil pemeriksaan imunohistokima ekspresi MMP-8 pada jaringan ligamen periodontal <i>Cavia cobaya</i>	89
5.1.2	Hasil pemeriksaan imunohistokima ekspresi TGF-β pada jaringan ligamen periodontal <i>Cavia cobaya</i>	92
5.1.3	Hasil pemeriksaan imunohistokima ekspresi HIF-1α pada jaringan tulang alveolar <i>Cavia cobaya</i>	95
5.1.4	Hasil pemeriksaan imunohistokima ekspresi OCN pada jaringan tulang alveolar <i>Cavia cobaya</i>	98
5.1.5	Hasil pemeriksaan jarak biometrik pergerakan gigi	101

5.1.6	Hasil pemeriksaan analisis Jalur	102
Bab 6	PEMBAHASAN	105
6.1	Pengaruh terapi OHB 2,4 ATA selama 30 x 3 menit sekali sehari selama 7 hari terhadap ekspresi MMP-8	105
6.2	Pengaruh terapi OHB 2,4 ATA selama 30 x 3 menit sekali sehari selama 7 hari terhadap ekspresi TGF- $\beta$	108
6.3	Pengaruh terapi OHB 2,4 ATA selama 30 x 3 menit sekali sehari selama 7 hari terhadap ekspresi HIF-1 $\alpha$	111
6.4	Pengaruh terapi OHB 2,4 ATA selama 30 x 3 menit sekali sehari selama 7 hari terhadap ekspresi OCN	113
6.5	Pengaruh terapi OHB 2,4 ATA selama 30 x 3 menit sekali sehari selama 7 hari terhadap PGO	115
6.6	Analisis jalur hubungan antar variabel ekspresi HIF-1 $\alpha$ , MMP-8, Osteokalsin dan TGF - $\beta$ pada mekanisme percepatan remodeling jaringan periodontal	116
Bab 7	PENUTUP	122
7.1	Kesimpulan	122
7.2	Saran	123
	DAFTAR PUSTAKA	124
	Lampiran	139





## DAFTAR TABEL

		<b>Halaman</b>
Tabel 2.1	Respon fisiologis jaringan terhadap gaya yang diaplikasikan pada gigi	20
Tabel 2.2	Durasi OHB dari beberapa penelitian terdahulu	60
Tabel 2.3	Indikasi terapi OHB menurut ECHM	62
Tabel 5.1	Nilai rerata dan simpangan baku ekspresi MMP-8 di daerah tarikan dan tekanan pada masing masing kelompok penelitian	91
Tabel 5.2	Nilai rerata dan simpangan baku ekspresi TGF- $\beta$ di daerah tarikan dan tekanan pada masing masing kelompok penelitian	94
Tabel 5.3	Nilai rerata dan simpangan baku ekspresi HIF-1 $\alpha$ di daerah tarikan dan tekanan pada masing masing kelompok penelitian	97
Tabel 5.4	Nilai rerata dan simpangan baku ekspresi OCN di daerah tarikan dan tekanan pada masing masing kelompok penelitian	100
Tabel 5.5	Nilai rerata dan simpangan baku jarak biometrik di daerah tarikan dan tekanan pada masing masing kelompok penelitian	101
Tabel 5.6	Nilai rerata dan simpangan baku Pergerakan gigi ortodonti di daerah tarikan dan tekanan pada masing masing kelompok penelitian pada hari ke 1 dan hari ke 14	102
Tabel 5.7	Nilai <i>standardized coefficient</i> dan signifikansi antar variabel pada daerah tekanan dan tarikan di masing masing kelompok penelitian	104

## DAFTAR GAMBAR


		Halaman
Gambar 2.1	Perawatan ortodonti	13
Gambar 2.2	Pergerakan gigi	15
Gambar 2.3	Skema pergerakan gigi	21
Gambar 2.4	Skema tahapan pergerakan gigi	24
Gambar 2.5	Potongan sagital gigi dan ligamen periodontal	26
Gambar 2.6	Gambaran histologi ligamen periodontal	28
Gambar 2.7	Gambaran sel osteogenik, osteoblas, osteosit dan osteoklas	34
Gambar 2.8	Remodeling tulang	38
Gambar 2.9	RUBT (Ruang Udara Bertekanan Tinggi)	49
Gambar 2.10	Bagan kurva saturasi oksigen	54
Gambar 3.1	Kerangka konsep penelitian	67
Gambar 4.1	Rancang bangun penelitian	71
Gambar 4.2	Alur penelitian	86
Gambar 4.3	Kerangka analisis	88
Gambar 5.1	Gambaran imunohistokimia ekspresi MMP-8 pada fibroblas jaringan ligamen periodontal <i>Cavia cobaya</i>	90
Gambar 5.2	Rerata ekspresi MMP-8 pada fibroblas jaringan ligamen periodontal <i>Cavia cobaya</i>	92
Gambar 5.3	Gambaran imunohistokimia ekspresi TGF - $\beta$ pada fibroblas jaringan ligamen periodontal <i>Cavia cobaya</i>	93
Gambar 5.4	Rerata ekspresi TGF - $\beta$ pada fibroblas jaringan ligamen periodontal <i>Cavia cobaya</i>	95
Gambar 5.5	Gambaran imunohistokimia ekspresi HIF-1 $\alpha$ pada sitoplasma dan inti osteoklas pada jaringan tulang alveolar <i>Cavia cobaya</i>	96
Gambar 5.6	Rerata ekspresi HIF-1 $\alpha$ pada fibroblas jaringan ligamen periodontal <i>Cavia cobaya</i>	98
Gambar 5.7	Gambaran imunohistokimia ekspresi OCN pada sitoplasma osteoblas pada jaringan tulang alveolar <i>Cavia cobaya</i>	99
Gambar 5.8	Rerata ekspresi OCN pada sitoplasma osteoblas pada jaringan tulang alveolar <i>Cavia cobaya</i>	101
Gambar 5.9	Analisis jalur awal	102
Gambar 5.10	Analisis jalur akhir	103

## DAFTAR LAMPIRAN

		<b>Halaman</b>
Lampiran 1	Jumlah replikasi	139
Lampiran 2	Surat keterangan sehat hewan coba	141
Lampiran 3	<i>Ethical clearance</i>	142
Lampiran 4	Foto penelitian	143
Lampiran 5	Statistik	150



## DAFTAR SINGKATAN



ACL	= <i>Anterior cruciate ligament</i>
ATA	= <i>Atmosfir absolute</i>
ATG	= <i>Atmosphere Gauge</i>
ATP	= <i>Adenosine triphosphate</i>
BGLAP	= <i>Bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein</i>
BMP	= <i>Bone morphogenic protein</i>
bHLH	= <i>helix-loop-helix</i>
CSF	= <i>colony stimulating factor</i>
ECM	= <i>extra celullar matrix</i>
GLUT	= <i>glucose transporter</i>
GCF	= <i>Gingival crevicular fluid</i>
HIF-1	= <i>Hypoxia-inducible factor-1</i>
OHBT	= <i>Hyperbaric oxygen therapy</i>
ICON	= <i>Index of complexity, outcome and need</i>
iNOS	= <i>Inducible nitric oxide</i>
IOTN	= <i>The index of orthodontic treatment need</i>
LLLT	= <i>Low-level laser therapy</i>
MAPK	= <i>Mitogen activated protein kinase</i>
MCL	= <i>Medial collateral ligament</i>
M-CSF	= <i>Macrophage-colony stimulating factor</i>
MMP-8	= <i>Matrix metalloproteinase-8</i>
NADH	= <i>Nucleotide acid dihidroxy</i>
OCN	= <i>Osteocalcin</i>

OPG	= <i>Osteoprotegerin</i>
OPN	= <i>Osteopontin</i>
PGO	= Pergerakan gigi ortodontik
PDL	= <i>Periodontal ligament</i>
PMNs	= <i>Polymorphonuclear cells</i>
RANK	= <i>Receptor activator of nuclear factor kappa <math>\beta</math></i>
RANKL	= <i>Receptor activator of nuclear factor kappa <math>\beta</math> ligand</i>
ROS	= <i>Reactive oxygen species</i>
RNS	= <i>Reactive nitrogen species</i>
RUBT	= Ruang udara bertekanan tinggi
SAD	= <i>Selective alveolar decortication</i>
SPC	= <i>Stem/progenitor cells</i>
TIMPs	= <i>Tissue inhibitors of metalloproteinase</i>
TGF- $\beta$	= <i>Transforming growth factor beta</i>
TNF- $\alpha$	= <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
VEGF	= <i>Vascular endothelial growth factor</i>