

DISERTASI

**MEKANISME PERGERAKAN GIGI ORTODONTI DAN
PROSES REMODELING TULANG ALVEOLAR YANG
DIINDUKSI GAYA MEKANIS ORTODONTI AKIBAT
PEMBERIAN SEDUHAN KOPI**

(Studi Eksperimental Pada Hewan Model)



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

DISERTASI

**MEKANISME PERGERAKAN GIGI ORTODONTI DAN
PROSES REMODELING TULANG ALVEOLAR YANG
DIINDUKSI GAYA MEKANIS ORTODONTI AKIBAT
PEMBERIAN SEDUHAN KOPI**

(Studi Eksperimental Pada Hewan Model)



HERNIYATI

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

**MEKANISME PERGERAKAN GIGI ORTODONTI DAN PROSES
REMODELING TULANG ALVEOLAR YANG DIINDUKSI GAYA
MEKANIS ORTODONTI AKIBAT PEMBERIAN SEDUHAN KOPI**

(Studi Eksperimental Pada Hewan Model)

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 : 22 Februari 2016
Pukul : 10.00 - 12.00 WIB**



Oleh :

**HERNIYATI
011217017326**

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

LEMBAR PENGESAHAN

**MEKANISME PERGERAKAN GIGI ORTODONTI DAN PROSES
REMODELING TULANG ALVEOLAR YANG DIINDUKSI GAYA MEKANIS
ORTODONTI AKIBAT PEMBERIAN SEDUHAN KOPI**

(Studi Eksperimental Pada Hewan Model)

TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 21 MARET 2016

Oleh
Promotor



Prof. Soetjipto, dr., M.S., Ph.D
NIP.195002171978031002

Kopromotor

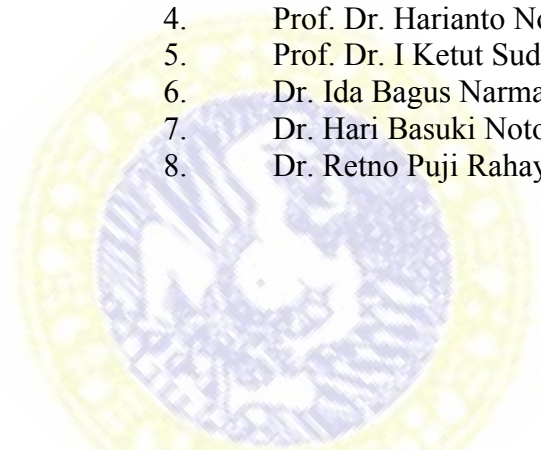


Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort (K)
NIP.195601071981031003

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan
dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada tanggal 18 Januari 2016**

**Panitia
penguji**

Ketua : 1. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh
Anggota : 2. Prof. Soetjipto, dr., M.S., Ph.D
3. Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES
4. Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., M.S
5. Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs., M.Si
6. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort (K)
7. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes
8. Dr. Retno Puji Rahayu, drg., M.Kes



**Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 11/UN3.1.1/KD/2016
Tanggal : 14 Januari 2016**

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi dengan judul ” Mekanisme pergerakan gigi ortodonti dan proses remodeling tulang alveolar yang di induksi gaya mekanis ortodonti akibat pemberian seduhan kopi”.

Penelitian disertasi ini menjadi salah satu persyaratan yang harus ditempuh oleh mahasiswa Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Disertasi ini dapat diselesaikan berkat semangat dan dorongan, bimbingan, arahan, saran, dan perbaikan dari banyak pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, perkenankanlah saya menghaturkan terimakasih yang tulus serta penghargaan setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

Prof. Soetjipto, dr., M.S., Ph.D., selaku promotor yang dengan penuh perhatian telah meluangkan waktu, memberikan dorongan semangat dengan penuh kesabaran, memberi bimbingan dan saran sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Dr. I B Narmada, drg., Sp.Ort., selaku Ko-Promotor yang dengan penuh kesabaran memberikan dorongan, semangat, bimbingan dan saran, sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Dengan telah selesainya pendidikan jenjang doktor ini perkenankanlah saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Moh Nasih, SE, MT, Ak, CMA. dan mantan rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. H. Fasich, Apt. yang telah

memberi kesempatan pada saya untuk mengikuti pendidikan pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Prof. Dr. Soetojo, dr, Sp. U(K) Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan pada saya untuk mengikuti pendidikan pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Prof. Dr. H. Joewono, dr., M.Sc., Sp. PD-KR selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah banyak membantu dalam proses pembelajaran dan pelaksanaan ujian kualifikasi, proposal dan disertasi.

Rektor Universitas Jember dan Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang telah membantu saya dalam menempuh pendidikan jenjang doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES, Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh., Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si., Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., M.S., Dr. Retno Puji Rahayu, drg., M.Kes, dan Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes yang telah membantu memberikan saran dan bimbingan berharga dalam penyusunan disertasi.

Para dosen pengajar jenjang doktor dan karyawan pada Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Teman-teman angkatan 2012/2013 pendidikan jenjang doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang

selama ini saling memberi semangat, memotivasi, mengingatkan, dan memberi masukan yang semuanya memberi nilai tambah dalam penyusunan disertasi.

Orangtua saya, ayahanda tercinta Iswondo (Alm) dan ibunda tercinta Sumariyah (Alm), serta ayah mertua saya Abdul Syukur (Alm) dan ibu mertua Rumiwati (Alm), seluruh saudara dan keluarga besar saya ucapkan terimakasih yang tak terhingga atas semua kebaikan, semangat, dan doa yang telah diberikan.

Kepada suami tercinta, Drs. Sugeng Iswono, M.A. dan ketiga anak saya Ghani Ersyadinata, S.MB., Ardhi Zakaria, S.Si., dan Nathania Putri Amanda tersayang yang telah memberikan kesempatan, dorongan, dan pengertian selama saya mengikuti dan menyelesaikan pendidikan ini. Mama mohon maaf atas berkurangnya waktu bersama selama mama menyelesaikan pendidikan.

Akhirnya saya sampaikan terimakasih dan mohon maaf pada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu baik secara langsung maupun tak langsung membantu dalam penyelesaian disertasi ini. Saya berharap disertasi ini akan memberikan manfaat bagi masyarakat, khususnya bagi pengembangan pendidikan dan kesehatan gigi dan mulut. Semoga Allah swt senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah- Nya kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian disertasi ini. Amin Ya Robbal Allamin.

Surabaya, Maret

2016

Penulis

RINGKASAN

MEKANISME PERGERAKAN GIGI ORTODONTI DAN PROSES REMODELING TULANG ALVEOLAR YANG DIINDUKSI GAYA MEKANIS ORTODONTI AKIBAT PEMBERIAN SEDUHAN KOPI

Herniyati

Perawatan ortodonti bertujuan untuk merapikan letak susunan gigi ke dalam lengkung geligi yang benar, mendapatkan efisiensi fungsi kunyah, keserasian muka, kesehatan mulut, estetik dentofasial serta stabilitas kedudukan gigi membutuhkan waktu 2-3 tahun. Ketidakbersihan gigi dan mulut akan menyebabkan keadaan gigi dan mulut penderita lebih rentan terhadap penyakit periodontal dan karies.

Pemberian gaya mekanis ortodonti (GMO) akan menyebabkan daerah sekitar gigi terbagi menjadi 2 daerah yaitu daerah tekanan dan daerah tarikan. Pada daerah tekanan, gaya mekanis akan merangsang osteoklas untuk melakukan resorpsi tulang alveolar. Setelah proses resorpsi selesai maka osteoklas akan mengalami apoptosis sehingga proses resorpsi berhenti. Di lain pihak, pada daerah tarikan, osteoblas teraktivasi untuk melakukan aktivitas pembentukan tulang baru (aposisi). Jika GMO memadai maka proses resorpsi dan aposisi tulang alveolar ini dalam keadaan seimbang. Aplikasi GMO pada gigi ditandai dengan terjadinya inflamasi yang selanjutnya dapat memicu makrofag aktif, selanjutnya makrofag aktif melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan.

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mempercepat pergerakan gigi ortodonti, yaitu dengan penggunaan obat-obatan, metode bedah dan metode rangsangan fisik dan mekanik. Obat yang digunakan antara lain Vitamin D, prostaglandin, interleukin, hormon paratiroid, misoprostol dan lain-lain. Pada penelitian ini dilakukan pemberian seduhan kopi untuk mengetahui mekanisme pergerakan gigi ortodonti dan proses remodeling tulang alveolar yang di induksi gaya mekanis ortodonti melalui peran RANKL, OPG, VEGF, dan TGF β 1..

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratories. 24 ekor tikus (*Sprague Dawley*) jantan usia 3-4 bulan berat badan 250-300 gram dan dinyatakan sehat. Tikus dipilih yang memiliki susunan gigi lengkap, kondisi rongga mulut dan jaringan periodontal sehat. Tikus dibagi secara random ke dalam 3 kelompok. Kelompok K (-): tikus diberikan gaya mekanis ortodonti (GMO), Kelompok P: diberikan GMO dan seduhan kopi kering sebesar 20mg/100 g BB yang dilarutkan dalam 2 ml aquades, dan kelompok K (+): diberikan GMO dan kafein (TCI-Amerika- United States) sebesar 1,35 mg/100 g BB yang dilarutkan dalam 2 ml aquades. GMO pada tikus dilakukan dengan cara tikus di anestesi menggunakan ketamin, Pada gigi molar-1(M-1) rahang atas (RA) kanan dan pada kedua gigi insivus RA diberi kawat ligatur dengan diameter 0,20 mm. Kemudian M-1 RA kanan digerakkan ke mesial menggunakan *Tension*

Gauce untuk menghasilkan kekuatan 10 g/cm^2 dengan *Nickel Titanium Orthodontic closed coil spring* panjang 6 mm. Pengamatan dilakukan pada hari ke 15 dan hari ke 22 dengan mengambil GCF dengan meletakkan *paper point* pada sulkus gingiva bagian mesio- dan disto-palatal M-1 RA kanan selama 30 detik kemudian dimasukkan dalam tabung eppendorf. Disamping itu juga dilakukan pemeriksaan histologi dengan cara tikus dikorbankan pada hari ke 22 dan diambil kedua gigi M1-1 dan M-2 RA kanan beserta jaringan periodontalnya untuk menghitung jumlah osteoblas, osteoklas, dan *bone island* dengan menggunakan mikroskop. Peningkatan pergerakan gigi pada tikus diukur pada film hasil rontgen foto dengan cara mengukur dari ujung distal M-2 ke ujung mesial M-1 kanan RA dikurangi lebar mesiodistal M-1 dan M-2 kanan atas menggunakan kaliper digital. Penentuan kadar RANKL, OPG, VEGF, dan TGF- β 1 dilakukan dengan metode ELISA. Data dianalisis statistik menggunakan *Paired t-test*, *Oneway Anova*, *Kruskal-Wallis*, *Brown-Forsythe*, *Wilcoxon Signed Ranks*, *Tukey HSD*, *Mann Whitney*, dan Analisis jalur.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian seduhan kopi pada hari ke 15 dan hari ke 22 meningkatkan kadar RANKL pada daerah tekanan maupun daerah tarikan lebih besar dibandingkan yang diberi kafein dan yang tidak diberi seduhan kopi maupun kafein ($p < 0,05$). Kadar RANKL pada daerah tekanan pada hari ke 22 pada pemberian seduhan kopi mengalami penurunan namun tidak signifikan ($p > 0,05$) dibandingkan hari ke 15.

Pemberian seduhan kopi pada hari ke 15 dan hari ke 22 meningkatkan kadar OPG pada daerah tekanan maupun daerah tarikan lebih besar dibandingkan yang diberi kafein dan yang tidak diberi seduhan kopi maupun kafein ($p < 0,05$). Kadar OPG pada daerah tekanan pada hari ke 22 pada pemberian seduhan kopi mengalami penurunan namun tidak signifikan ($p > 0,05$) dibandingkan hari ke 15, sedangkan pada pemberian kafein mengalami peningkatan secara signifikan ($p < 0,05$). Pada daerah tarikan hari ke 22 pada pemberian seduhan kopi, kadar OPG mengalami peningkatan namun tidak signifikan ($p > 0,05$) dibandingkan hari ke 15.

Pemberian seduhan kopi meningkatkan kadar VEGF pada hari ke 15 dan hari ke 22 pada daerah tekanan maupun daerah tarikan dibandingkan yang diberikan kafein dan yang tidak diberikan seduhan kopi maupun kafein ($p < 0,05$). Kadar VEGF pada daerah tekanan pada hari ke 22 pada pemberian seduhan kopi maupun kafein mengalami peningkatan namun tidak signifikan ($p > 0,05$) dibandingkan hari ke 15. Pada daerah tarikan hari ke 22 pada pemberian seduhan kopi, kadar VEGF mengalami peningkatan namun tidak signifikan ($p > 0,05$) dibandingkan hari ke 15.

Pemberian seduhan kopi dan kafein meningkatkan kadar TGF- β 1 pada hari ke 15 dan hari ke 22 pada daerah tekanan maupun daerah tarikan dibandingkan yang tidak diberikan seduhan kopi maupun kafein ($p < 0,05$). Kadar TGF- β 1 pada daerah tekanan maupun daerah tarikan pada pemberian seduhan kopi hari ke 22 terdapat penurunan secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan hari ke 15.

Pemberian seduhan kopi pada daerah tekanan dan daerah tarikan meningkatkan jumlah osteoblas dibandingkan yang diberikan kafein ($p > 0,05$) maupun yang tidak diberikan seduhan kopi maupun kafein ($p < 0,05$). Pemberian seduhan kopi pada daerah tekanan dan daerah tarikan meningkatkan jumlah osteoklas dibandingkan yang diberikan kafein ($p > 0,05$) maupun yang tidak diberikan seduhan kopi maupun kafein ($p < 0,05$). Pengujian pemberian seduhan kopi pada keliling *bone island* antar kelompok penelitian pada daerah tekanan menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$), sedangkan pada daerah tarikan pemberian seduhan kopi meningkatkan keliling *bone island* dibandingkan dengan kafein namun tidak signifikan ($p > 0,05$), dan yang tidak diberikan seduhan kopi maupun kafein ($p < 0,05$). Pemberian seduhan kopi pada hari ke 15 dan ke 22 meningkatkan pergerakan M1 RA kanan dibandingkan yang diberikan kafein ($p > 0,05$), dan yang tidak diberikan seduhan kopi maupun kafein ($p < 0,05$).

Hasil analisis jalur menunjukkan bahwa RANKL dan TGF- β 1 berperan penting dalam peningkatan pergerakan gigi ortodonti dan remodeling tulang alveolar. Pemberian seduhan kopi meningkatkan kadar RANKL, sehingga meningkatkan jumlah osteoklas, yang diikuti dengan meningkatnya pergerakan gigi. Pemberian seduhan kopi juga meningkatkan jumlah osteoblas, sehingga meningkatkan kadar TGF- β 1, dan akhirnya meningkatkan keliling *bone island*.

Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa pemberian seduhan kopi terbukti meningkatkan pergerakan gigi ortodonti dan remodeling tulang alveolar, melalui peran RANKL yang meningkatkan osteoklastogenesis, sehingga terjadi peningkatan resorpsi tulang dan peran TGF- β 1, OPG, dan VEGF yang dihasilkan oleh osteoblas sehingga terjadi peningkatan pembentukan atau aposisi tulang yang ditandai dengan peningkatan keliling *bone island*.

SUMMARY

THE MECHANISM OF ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT AND ALVEOLAR BONE REMODELING PROCESS INDUCED WITH ORTHODONTIC MECHANICAL FORCE RESULTED FROM ADMINISTRATION OF COFFEE STEEPING

Orthodontic treatment aims at adjusting the teeth composition into the correct curved arrangement, gaining efficiencies of chewing function, the harmony of the face, oral health, dentofacial esthetics as well as the stability of the position of the teeth takes 2-3 years. Poor oral and dental condition may cause a sufferer is more susceptible to periodontal disease and caries.

The application of orthodontic mechanical force (OMF) may cause the area around the tooth divided into two areas i.e. compression area and tension area. In the compression area, the mechanical force will stimulate osteoclasts to perform alveolar bone resorption. After the resorption process is completed then it will undergo apoptosis thus the osteoclast resorption process stops. On the other hand, in the tension area, osteoblasts are activated to conduct new bone formation activity (apposition). If OMF is adequate then the process of resorption and alveolar bone apposition is in balance. OMF application on the teeth is characterized by inflammation which in turn can trigger active macrophages, activated macrophages release further cytokines and growth factors.

Various attempts have been made to accelerate orthodontic tooth movement, i.e. using drugs, surgical methods and methods of physical and mechanical stimuli. Drugs used i.e. vitamin D, prostaglandins, interleukins, parathyroid hormone, misoprostol and others. Coffee is currently one of the most popular beverages consumed in the world. *Robusta* coffee contains various compounds, e.g. proteins, fats, trigonelline, minerals and caffeine. Besides, it also contains *chlorogenic* and *caffeic acid* that possess antioxidant effects. The purpose of this study was to experimentally test the mechanism of orthodontic tooth movement and alveolar bone remodeling process induced with orthodontic mechanical force resulted from administration of coffee steeping. based on the roles of RANKL, OPG, VEGF, and TGF- β 1.

The type of the research was an experimental laboratory research. 24 rats (Sprague Dawley), males, aged 3-4 months, weighed 250-300 grams and stated healthy. The selected rats possessed complete tooth arrangements, healthy oral cavity and periodontal tissues. The rats were randomly divided into 3 groups. Group C (-): rats applied with orthodontic tooth movement (OTM), group T: orthodontic mechanical force (OMF) and dried coffee steeping of 20mg / 100 g BW dissolved in 2 ml of distilled water, and group C (+): applied with orthodontic mechanical force (OMF) and caffeine (TCI -America- United States) of 1.35 mg / 100 g BW dissolved in 2 ml of distilled water. Orthodontic mechanical force (OMF) in rats was conducted by anesthesia using ketamine. Ligature wires in diameter of 0.20 mm were applied on the molar-1 (M-1) of right permanent maxilla and both right incisivus teeth maxilla. Subsequently, the M-1 of right maxilla was moved to the mesial using Tension Gauge to generate power of 10 g /

cm² with a *Nickel Titanium Orthodontic Closed Coil Spring* with the length of 6 mm. Observations were made on the day 15 and the day 22 to take the GCF by placing the paper points to the gingival sulcus on the mesio- and disto- palatal area of the M-1 of right maxilla for 30 seconds and then put in eppendorf tubes. Besides, histological examination was conducted by means of the rats were sacrificed on the day 22 and extracted for both M1-1 and M-2 of right maxilla together with their periodontal tissues to calculate the number of osteoblasts, osteoclasts, and bone island using a microscope. Increased tooth movement in rats was measured on film of X-ray photograph by measuring from the tip of the distal M-2 to the end of mesial M-1 of right maxilla lessened by mesiodistal width of upper right M-1 and M-2 using digital calipers. Determination of RANKL and OPG levels was performed by ELISA method. The data were statistically analyzed using Paired t-test, One-way Anova, Kruskal-Wallis, Brown-Forsythe, Wilcoxon Signed Ranks, Tukey HSD, Mann Whitney and Path analysis.

The results of the study showed that the administration of coffee steeping on the day 15 and the day 22 increased the levels of RANKL in both compression area and tension area more than that administered only with pure caffeine, and those which were not administered with coffee steeping and pure caffeine ($p < 0.05$). On the day 22 RANKL levels in the compression area administered with coffee steeping were decreased, but not significant ($p > 0.05$) compared to the day 15.

Administration of coffee steeping on the day 15 and the day 22 increased the levels of OPG either in the compression area or tension area more than that administered only with caffeine, and those not administered with coffee steeping and caffeine ($p < 0.05$). On the day 22 OPG levels in the compression area administered with coffee steeping were decreased but not significantly ($p > 0.05$) compared to day 15, whereas OPG levels in the compression area administered with caffeine were increased significantly ($P < 0.05$). On the day 22 in the tension area OPG levels were increased but not significantly ($p > 0.05$) in the administration of coffee steeping compared to the day 15.

Coffee steeping administration increased VEGF levels on the day 15 and day 22 both in the compression area and tension area compared to those administered with caffeine, and to those not administered with coffee steeping or caffeine ($p < 0.05$). On the day 22 VEGF levels in the compression area administered with coffee steeping or caffeine were increased but not significantly ($p > 0.05$) compared to day 15. On the day 22 in the tension area administered with coffee steeping VEGF levels were increased but not significantly ($p > 0.05$) compared to day 15.

Administration of coffee steeping and caffeine increased the levels of TGF- β 1 on the day 15 and day 22 both in the compression area and the tension area than those not administered with coffee steeping and caffeine ($p < 0.05$). On the day 22 TGF- β 1 levels in the compression area and tension area administered with coffee steeping were decreased significantly ($p < 0.05$) compared to day 15.

Administration of coffee steeping in the compression area and the tension area increased the number of osteoblasts more than that administered with caffeine ($p > 0.05$), or those not administered with coffee steeping and caffeine ($p < 0.05$). The administration of coffee steeping in the compression area and the tension area increased the number of osteoclasts compared to those administered with caffeine ($p > 0.05$), or those not administered with coffee steeping and caffeine ($p < 0.05$). The test on the circumference of bone islands among the study groups in the compression area showed no significant difference ($p > 0.05$), whereas the tension area administered coffee steeping increased the circumference of bone islands compared to the tension area administered with caffeine but not significantly ($p > 0.05$), and to those not administered with coffee steeping and caffeine ($p < 0.05$). The administration of coffee steeping on the day 15 and day 22 improved the movement of M1 of maxilla compared to caffeine administration ($p > 0.05$), and those not administered with coffee steeping or caffeine ($p < 0.05$).

Results of the pathway analysis shows that the RANKL and TGF- β 1 plays an important role to improve the orthodontic tooth movement and alveolar bone remodeling. The administration of coffee steeping increases the levels of RANKL thus it increases the number of osteoclasts followed by the increase of tooth movement. The administration of coffee steeping also increases the number of osteoblasts, thus it increases the levels of TGF- β 1, and ultimately increases the number of bone islands.

The conclusion of this study was that administration of coffee steeping proved to effectively improve orthodontic tooth movement and alveolar bone remodeling, through the role of RANKL which increased osteoclastogenesis resulting in increased bone resorption and the role of TGF- β 1, OPG, and VEGF produced by osteoblasts leading to increased formation or bone apposition characterized by increased bone island.

ABSTRACT**THE MECHANISM OF ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT AND ALVEOLAR BONE REMODELING PROCESS INDUCED WITH ORTHODONTIC MECHANICAL FORCE RESULTED FROM ADMINISTRATION OF COFFEE STEEPING****Herniyati**

Objective: To experimentally test the mechanism of orthodontic tooth movement and alveolar bone remodeling process induced with orthodontic mechanical force resulted from administration of coffee steeping.

Material and methods: The research method used was experimental laboratories, 24 rats, were divided into 3 groups. Group A: the rats were applied with OMF and 2 ml of distilled water, group B: OMF + coffee steeping at 20 mg/100 g of body weight in 2 ml of distilled water, and group C : OMF + caffeine of 1,37 mg 100 g of body weight in 2 ml of distilled water. OMF was conducted by applying ligature wires of 0.20 mm in diameter on the molar-1 (M-1) of right permanent maxilla and both incisivus of maxilla. Subsequently, the M-1 of right maxilla was moved to mesial with Ni-Ti orthodontic closed coil spring. Observations were made to take GCF at the mesio- and disto- palatal M-1 of right maxilla and then determined the levels of RANKL, OPG, VEGF, and TGF- β 1 using ELISA method. Histological examination was conducted to calculate the number of osteoblasts, osteoclasts, and bone island. Increased tooth movement in the rats was measured resulted from X-ray photograph

Results: showed that the administration of coffee steeping proved effectively increased the levels of RANKL, OPG, VEGF, and TGF- β 1 in both compression area and tension area greater compared with that administered only with pure caffeine, and those which were not administered with coffee steeping and pure caffeine ($p < 0.05$). The administration of coffee steeping improved the movement of M1 of right maxilla compared to those not administered with coffee steeping or caffeine ($p < 0.05$).

Conclusions: the coffee steeping administration increased orthodontic tooth movement and alveolar bone remodeling.

Key words : RANKL, OPG, VEGF, TGF- β 1, Coffee, OMF

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Halaman Prasyarat Gelar Doktor	iii
Lembar Pengesahan	iv
Penetapan Panitia Penguji	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
RINGKASAN	ix
SUMMARY	xii
ABSTRACT	xv
DAFTAR ISI	xvi
DAFTAR TABEL	xxi
DAFTAR GAMBAR	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN	xxv
DAFTAR SINGKATAN/ISTILAH	xxvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.3.1 Tujuan umum	8
1.3.2 Tujuan khusus	8
1.4 Manfaat Penelitian	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Struktur Periodonsium	10
2.1.1 Gingiva	10
2.1.2 Ligamen periodontal	12
2.1.3 Sementum akar	13
2.1.4 Tulang alveolar	14
2.2 Pergerakan Gigi Ortodonti (PGO)	15
2.2.1 Teori pergerakan gigi ortodonti	17
2.2.2 Tahap pergerakan gigi	20
2.3 Remodeling Tulang Alveolar pada Pergerakan Gigi Ortodonti	21
2.2.2 Tahap pergerakan gigi	20
2.3 Remodeling Tulang Alveolar pada Pergerakan Gigi Ortodonti	21
2.4 Sel yang berperan pada pergerakan gigi dan remodeling tulang alveolar	26
2.4.1 Osteoblas	26
2.4.2 Osteosit	27
2.4.3 Osteoklas	28
2.4.4 Fibroblas	29
2.5 Aktivitas Seluler-Molekuler Pada Remodeling Ligamen Periodontal dan Tulang Alveolar	30
2.5.1 Aktivasi seluler molekuler pada proses resorpsi tulang	
2.5.2 Aktivitas seluler-molekuler pada proses pembentukan tulang	32

2.6	RANKL dan Perannya Tulang Alveolar dan Pergerakan Gigi Ortodonti	35
2.7	OPG dan Perannya Pada Remodeling Tulang Alveolar dan Pergerakan Gigi Ortodonti	36
2.8	VEGF dan Perannya Pada Remodeling Tulang Alveolar dan Pergerakan Gigi Ortodonti	39
2.9	TGF- β 1 dan Perannya Pada Remodeling Tulang Alveolar dan Pergerakan Gigi Ortodonti	43
2.10	Gingival Crevicular Fluid (GCF)	44
2.11	Kopi	48
2.12	Spesies dan Varietas Kopi	49
2.13	Komposisi Kimia Kopi Robusta	50
2.14	Kafein pada Kopi	52
2.15	Pengaruh Kafein pada Pergerakan Gigi Ortodonti dan Remodeling Tulang Alveolar	54
2.16	Aktivitas Antioksidan Kopi pada Pembentukan Tulang	57
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	59
3.1	Kerangka Konseptual	59
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual	60
3.3	Hipotesis Penelitian	61
BAB 4	METODE PENELITIAN	62
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	62
4.2	Unit Eksperimen dan Replikasi	63
4.2.1	Unit Eksperimen	63
4.2.2	Replikasi	64
4.2.3	Randomisasi	64
4.3	Tempat dan Waktu Penelitian	65
4.3.1	Tempat penelitian	65
4.3.2	Waktu penelitian	65
4.4	Variabel Penelitian	65
4.4.1	Variabel bebas	65
4.4.2	Variabel tergantung	65
4.4.3	Variabel intervening	65
4.4.4	Variabel terkendali	66
4.5	Definisi Operasional	66
4.6	Bahan dan Alat Penelitian	68
4.6.1	Bahan penelitian.	68
4.6.2	Alat penelitian	69
4.7	Prosedur Penelitian	69
4.7.1	Persiapan hewan coba	69
4.7.2	Perlakuan pada hewan coba	70

4.7.3	Pemasangan <i>closed coil spring</i>	71
4.7.4	Pengamatan penelitian	71
	1. Pengambilan GCF.	72
	2. Pengukuran peningkatan pergerakan gigi	72
	3. Prosedur pemeriksaan ELISA	72
	4. Pembuatan sediaan histologi	73
4.8	Analisis Data	74
4.9	Kerangka Operasional Penelitian	75
BAB 5	HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN	76
5.1	Data Penelitian	76
5.2	Hasil Pengukuran Kadar RANKL, OPG, VEGF, dan TGF- β 1 Pada GCF dan Peningkatan Pergerakan Gigi	76
5.2.1	Hasil pengukuran Kadar RANKL	76
	1. Kadar RANKL pengamatan hari ke 15	77
	2. Kadar RANKL pengamatan hari ke 22	79
	3. Perbandingan antara kadar RANKL pengamatan hari ke 15 dengan hari ke 22	80
5.2.2	Hasil pengukuran kadar OPG	81
	1. Kadar OPG pengamatan hari ke 15	82
	2. Kadar OPG pengamatan hari ke 22	83
	3. Perbandingan antara kadar OPG pengamatan hari ke 15 dengan hari ke 22	85
5.2.3	Hasil pengukuran kadar VEGF	86
	1. Kadar VEGF pengamatan hari ke 15	86
	2. Kadar VEGF pengamatan hari ke 22	88
	3. Perbandingan antara kadar VEGF pengamatan hari ke 15 dengan hari ke 22	90
5.2.4	Hasil pengukuran kadar TGF- β 1	91
	1. Kadar TGF- β 1 pengamatan hari ke 15	91
	2. Kadar TGF- β 1 pengamatan hari ke 22	93
	3. Perbandingan antara kadar TGF- β 1 pengamatan hari ke 15 dengan hari ke 22	95
5.3	Hasil Penghitungan Jumlah Osteoblas, Osteoklas, dan <i>Bone Island</i> Pada Jaringan Penyangga Gigi	96
5.3.1	Hasil penghitungan jumlah osteoblas	97
5.3.2	Hasil penghitungan jumlah osteoklas	99
5.3.3	Hasil penghitungan keliling <i>bone island</i>	103
5.4	Hasil Pengukuran Peningkatan Pergerakan Gigi Molar Pertama Permanen (M1) Rahang Atas (RA) Kanan	106
5.5	Analisis Jalur Antar Variabel RANKL, OPG, VEGF, TGF- β 1, jumlah osteoblas, osteoklas, <i>bone island</i> dan Pergerakan Gigi	110
5.5.1	Analisis Jalur Antar Variabel RANKL, OPG, VEGF, TGF- β 1, jumlah osteoblas, osteoklas, <i>bone island</i> dan Pergerakan Gigi Pada Kelompok K(-) dengan kafein	110

5.5.2	Analisis jalur antar variabel RANKL, OPG, VEGF, TGF- β 1, jumlah osteoblas, osteoklas, keliling <i>bone island</i> , dan pergerakan gigi pada kelompok K (-) dengan seduhan kopi	115
5.6	Hasil Analisis Jalur Perbandingan Kekuatan Efek Pemberian Seduhan Kopi dan Kafein pada Pergerakan Gigi Ortodonti dan Keliling <i>Bone Island</i>	122
BAB 6	PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN	123
6.1	Kadar RANKL	125
6.2	Kadar OPG	127
6.3	Kadar VEGF	130
6.4	Kadar TGF-B1	133
6.5	Jumlah Osteoblas	135
6.6	Jumlah Osteoklas	137
6.7	Keliling <i>Bone Island</i>	140
6.8	Peningkatan Pergerakan M1 RA kanan	142
6.9	Analisis Jalur Hubungan Antar Variabel RANKL, OPG, VEGF, TGF- β 1, Jumlah Osteoblas, Osteoklas, Keliling <i>bone island</i> , dan Pergerakan gigi Ortodonti.	143
6.10	Temuan Baru	145
6.11	Keterbatasan Penelitian	146
BAB 7	PENUTUP	147
7.1	Kesimpulan	147
7.2	Saran	147
	DAFTAR PUSTAKA	149
	LAMPIRAN	158

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kekuatan optimal pergerakan gigi	17
Tabel 2.2	Respon fisiologis jaringan terhadap gaya yang diaplikasikan pada gigi	21
Tabel 2.3	Komposisi biji bopi Arabika dan Robusta sebelum dan sesudah disangrai	51
Tabel 5.1	Rerata dan simpang baku kadar RANKL dan hasil uji beda antar kelompok penelitian pada daerah tekanan dan daerah tarikan	77
Tabel 5.2	Hasil uji beda kadar RANKL antara hari ke 15 dengan hari ke 22 pada masing-masing kelompok penelitian pada daerah tekanan dan daerah tarikan	81
Tabel 5.3	Rerata dan simpang baku kadar OPG dan hasil uji beda antar kelompok penelitian pada daerah tekanan dan daerah tarikan	82
Tabel 5.4	Hasil uji beda kadar OPG antara hari ke 15 dengan hari ke 22 pada masing-masing kelompok penelitian pada daerah tekanan dan daerah tarikan	85
Tabel 5.5	Rerata dan Simpang Baku Kadar VEGF dan Hasil Uji Beda Antar Kelompok Penelitian pada Daerah Tekanan dan Daerah Tarikan	87
Tabel 5.6	Hasil uji beda kadar VEGF antara hari Ke 15 dengan hari ke 22 pada masing-masing kelompok penelitian pada daerah tekanan dan daerah tarikan	91
Tabel 5.7	Rerata dan simpang baku kadar TGF- β 1 dan hasil uji beda antar kelompok penelitian pada daerah tekanan dan daerah tarikan	92
Tabel 5.8	Hasil masing-masing kelompok penelitian pada daerah tekanan dan daerah tarikan	96
Tabel 5.9	Rerata dan simpang baku jumlah osteoblas dan hasil uji beda jumlah osteoblas antar kelompok penelitian dan antara daerah tekanan dengan daerah tarikan	97
Tabel 5.10	Rerata dan simpang baku jumlah osteoklas dan hasil uji beda jumlah osteoklas antar kelompok penelitian dan antara daerah tekanan dengan daerah tarikan	100
Tabel 5.11	Rerata dan simpang baku hasil pengukuran keliling <i>bone island</i> dan hasil uji beda keliling <i>bone island</i> antar kelompok penelitian dan antara daerah tekanan dengan daerah 7 tarikan	104
Tabel 5.12	Rerata dan simpang baku peningkatan pergerakan M1 RA kanan (mm), serta hasil uji beda antar kelompok penelitian pada pengamatan hari ke 15 dan hari ke 22	108

Tabel 5.13	Nilai <i>standardized coefficient</i> dan signifikansi antar variabel pada pemberian kafein pada daerah tekanan (model akhir)	112
Tabel 5.14	Nilai <i>standardized coefficient</i> dan signifikansi antar variabel pada kelompok K(-) dengan kelompok K(+) pada daerah tarikan (model akhir)	114
Tabel 5.15	Nilai <i>standardized coefficient</i> dan signifikansi antar variabel pada kelompok K(-) dengan kelompok P pada daerah tekanan	117
Tabel 5.16	Nilai <i>standardized coefficient</i> dan signifikansi antar variabel pada kelompok K(-) dengan kelompok P pada daerah tarikan	119



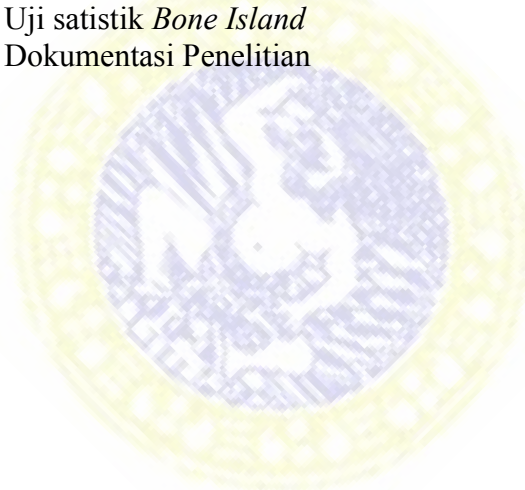
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Gambaran histologi jaringan periodontal pada daerah tekanan dan tarikan setelah pemberian gaya ortodonti	24
Gambar 2.2	Gambaran histologi sel osteoklas setelah pemberian gaya ortodonti	25
Gambar 2.3	Jalur sinyal pada osteoklastogenesis	37
Gambar 2.4	Diferensiasi osteoklas	38
Gambar 2.5	Remodeling dari periodonsium pada daerah tekanan	39
Gambar 2.6	Remodeling dari periodonsium pada daerah tarikan	42
Gambar 2.7	Tanaman kopi	49
Gambar 2.8	Biji kopi sangrai dan seduhan kopi	52
Gambar 2.9	Molekul kafein	53
Gambar 3.1	Kerangka konseptual	59
Gambar 4.1	Rancangan penelitian	62
Gambar 4.2	Model eksperimen pergerakan gigi ortodonti pada hewan tikus	71
Gambar 4.3	Cara pengambilan GCF	72
Gambar 4.4	Kerangka operasional penelitian	75
Gambar 5.1	Struktur histologis gigi dan jaringan penyangga gigi tikus yang diberi gaya mekanis ortodonti (pembesaran 40x dengan pewarnaan HE)	96
Gambar 5.2	Rerata jumlah osteoblas dan osteoklas pada daerah tekanan maupun daerah tarikan pada semua kelompok penelitian	102
Gambar 5.3	Osteoblas dan osteoklas pada daerah tekanan tulang alveolar tikus. A. Kelompok Kontrol (-), B. Kelompok Kontrol (+), dan C. Kelompok Perlakuan. Osteoblas ditandai dengan tanda panah warna merah dan Osteoklas ditandai dengan tanda panah warna biru (Pengecatan HE, pembesaran 400x).	102
Gambar 5.4	Osteoblas dan Osteoklas pada daerah tarikan tulang alveolar tikus. A. Kelompok Kontrol (-), B. Kelompok Kontrol (+), dan C. Kelompok Perlakuan. Osteoblas ditandai dengan tanda panah warna merah dan Osteoklas ditandai dengan tanda panah warna biru (pengecatan HE, pembesaran 400x).	103
Gambar 5.5	Keliling <i>bone island</i> ada daerah tekanan tulang alveolar tikus. A. Kelompok Kontrol (-), B. Kelompok Kontrol (+), dan C. Kelompok Perlakuan. <i>Bone Island</i> berupa cekungan pada tulang ditandai dengan tanda panah (pengecatan HE, pembesaran 200x)	106

Gambar 5.6	Keliling <i>bone island</i> ada daerah tarikan tulang alveolar tikus. A. Kelompok Kontrol (-), B. Kelompok Kontrol (+), dan C. Kelompok Perlakuan. <i>Bone Island</i> berupa cekungan pada tulang ditandai dengan tanda panah (pengecatan HE, pembesaran 200x)	106
Gambar 5.7	Hasil foto rontgen pergerakan gigi M1- RA kanan ke mesial pada pengamatan hari ke 15. A. Kelompok K(-), B. Kelompok K(+) , dan C. Kelompok P . Tanda panah berwarna putih adalah gigi M1-RA kanan dan tanda panah berwarna merah adalah gigi M2 RA- kanan	107
Gambar 5.8	Hasil foto rontgen pergerakan gigi M1- RA kanan ke mesial pada pengamatan hari ke 22. A. Kelompok K(-), B. Kelompok K(+) , dan C. Kelompok P . Tanda panah berwarna putih adalah gigi M1-RA kanan dan tanda panah berwarna merah adalah gigi M2 RA- kanan	107
Gambar 5.9	Analisis jalur pada kelompok penelitian K(-) dan K(+) daerah tekanan dan tarikan (model awal)	110
Gambar 5.10	Analisis jalur pada kelompok penelitian K(-) dan K(+) daerah tekanan dan tarikan (model akhir)	111
Gambar 5.11	Analisis jalur pada kelompok kelompok K(-) dengan kelompok P daerah tekanan dan tarikan (model awal)	116
Gambar 5.12	Analisis jalur pada kelompok kelompok K(-) dengan kelompok P daerah tekanan dan tarikan (model akhir)	117
Gambar 6.1	Bagan temuan baru efek pemberian seduhan kopi pada kecepatan pergerakan gigi dan remodeling tulang alveolar	145

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat Keterangan Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Terpadu Universitas Gajah Mada Yogyakarta	159
Lampiran 2.	Surat Keterangan Pembuatan Ekstrak	160
Lampiran 3.	Keterangan Kelaikan Etik	161
Lampiran 4.	Sertifikat Pengujian	162
Lampiran 5.	Pembuatan Seduhan Kopi Kering	163
Lampiran 6.	Pemeriksaan Elisa dan Histologi	165
Lampiran 7.	Uji Normalitas BB, RANKL, OPG, VEGF, TGF- β 1, Osteoblas, Osteoklas, dan <i>Bone Island</i>	169
Lampiran 8.	Uji statistik Berat Badan	171
Lampiran 9.	Uji statistik RANKL	173
Lampiran 10.	Uji Statistik OPG	179
Lampiran 11.	Uji statistik VEGF	186
Lampiran 12.	Uji statistik TGF- β 1	191
Lampiran 13.	Uji statistik Osteoblas dan Osteoklas	196
Lampiran 14.	Uji statistik <i>Bone Island</i>	202
Lampiran 15.	Dokumentasi Penelitian	205



DAFTAR SINGKATAN / ISTILAH

AB	:	<i>Alveolar Bone</i>
ACP	:	<i>Acid Phosphatase</i>
ADSCs	:	<i>Primary Adipose-Derivated Stem Cells</i>
ALP	:	<i>Alkaline Phosphatase</i>
BALP	:	<i>Bone Alkaline Phosphatase</i>
BB	:	Berat badan
BMP	:	<i>Bone Morphogenic Protein</i>
BV	:	<i>Blood Vessel</i>
cAMP	:	<i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
cbfa1	:	<i>core binding factor alpha1</i>
CEM	:	<i>Cementum</i>
DAP12	:	<i>DNAX-activating protein of 12 kDa</i>
DC-STAMP	:	<i>Dendritic Cell-Specific Membrane Protein</i> <i>Tran.</i>
EGF	:	<i>Epidermal Growth Factor</i>
ELISA	:	<i>Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay</i>
eNOS	:	<i>endotel Nitrit Oksida Sintase</i>
ERK	:	<i>Extracellular signal- Regulated kinase</i>
FcR γ	:	<i>Fc Receptor γ chain</i>
GCF	:	<i>Gingival Crevicular Fluid</i>
GMO	:	Gaya Mekanis Ortodonti
hAMSCs	:	<i>human Adipose tissue derived Mesenchymal Stem Cells</i>
HIF-1	:	<i>Hypoxia-Inducible Factor 1</i>
HPLC	:	<i>High-Pressure Liquid Chromatography</i>
IGF	:	<i>Insulin-like growth factor</i>
IL-1	:	<i>Interleukin-1</i>
ITAM	:	<i>Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif</i>
JNK	:	<i>Jun N-terminal Kinase</i>
LPPT	:	Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu

MCSF	:	<i>Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
MITF	:	<i>Microphthalmia Transcription Factor</i>
MMP	:	<i>Matriks Metalloproteinase</i>
MMP-9	:	<i>Matriks Metalloproteinase 9</i>
mRNA	:	<i>Massenger Ribonucleic acid</i>
MSC	:	<i>Masenchymal Stem Cell</i>
NFATc1	:	<i>Nuclear Factor-Activated T cells c1</i>
NF-kB	:	<i>NuclearFfactor transcription kB</i>
OC	:	<i>Osteoclast</i>
OCIF	:	<i>Osteoclastogenesis Inhibitory Factor</i>
OPG	:	<i>Osteoprotegerin</i>
PDL	:	<i>Periodontal ligament</i>
PGE	:	<i>Prostaglandin</i>
PGO	:	Pergerakan Gigi Ortodonti
PTH	:	<i>Parathyroid Hormon</i>
RANK	:	<i>Receptor Activator of Nuclear factor- $\kappa\beta$</i>
RANKL	:	<i>Receptor Activator of Nuclear factor- $\kappa\beta$ Ligand</i>
TGF- β 1	:	<i>Transforming Growth Factor β 1</i>
TIMP	:	<i>Tissue Inhibitor of Metaloproteinase</i>
TNF	:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRAcP	:	<i>Tartrate-Resistance Acid Phosphatase</i>
TRAP	:	<i>Tartrate-Resistant Acid Phosphatase</i>
VEGF	:	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

