

PERBEDAAN EKSPRESI *RUNT-RELATED TRANSCRIPTION FACTOR 2 (RUNX2)* SETELAH PEMBERIAN KOPI ARABIKA (*Coffea Arabica L.*) DALAM PROSES REMODELING T ULANG SELAMA APLIKASI GAYA ORTODONTI (IN VIVO)

TESIS



OLEH:

FATMAWATI MAPPEARE

NIM. J055202005

Pembimbing 1 : drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp. Ort., Subsp.DDTK(K)

Pembimbing 2 : drg. Nasyrh Hidayati, M.KG., Sp. Ort., Subsp.DDPK (K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS ORTODONTI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

PERBEDAAN EKSPRESI *RUNT-RELATED TRANSCRIPTION FACTOR 2 (RUNX2)* SETELAH PEMBERIAN KOPI ARABIKA (*Coffea Arabica L.*) DALAM PROSES REMODELING TULANG SELAMA APLIKASI GAYA ORTODONTI (IN VIVO)

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Ortodonti

**Program Studi
Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti**

Disusun dan diajukan oleh

FATMAWATI MAPPEARE

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS ORTODONTI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PERBEDAAN EKSPRESI *RUNT-RELATED TRANSCRIPTION FACTOR 2*
(*RUNX2*) SETELAH PEMBERIAN KOPI ARABIKA (*Coffea Arabica L.*)
DALAM PROSES REMODELING TULANG SELAMA APLIKASI GAYA
ORTODONTI (IN VIVO)**

TESIS

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Profesi
Spesialis Bidang Ortodonti**



Disusun dan Diajukan Oleh:

FATMAWATI MAPPEARE

J055202005

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI ORTODONTI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2024

PERBEDAAN EKSPRESI *RUNT-RELATED TRANSCRIPTION FACTOR 2* (RUNX2) SETELAH PEMBERIAN KOPI ARABIKA (*Coffea Arabica L.*) DALAM PROSES REMODELING TULANG SELAMA APLIKASI GAYA ORTODONTI (IN VIVO)

Oleh:

FATMAWATI MAPPEARE

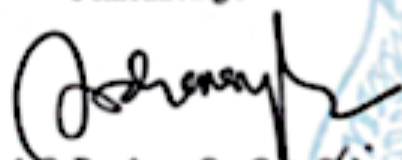
J055202005

Setelah membaca Tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,

Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

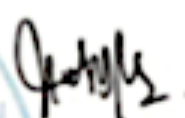
Makassar, 26 Maret 2024

Pembimbing I



drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp. Ort., Subsp DDTK (K)
NIP. 197908192006041001

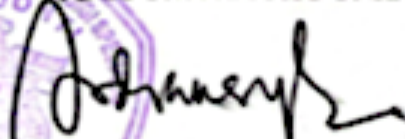
Pembimbing II



Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)

PPDGS Ortodonti FKG UNHAS



drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp. Ort., Subsp DDTK (K)
NIP. 197908192006041001

PENGESAHAN TESIS

PERBEDAAN EKSPRESI *RUNT-RELATED TRANSCRIPTION FACTOR 2* (RUNX2) SETELAH PEMBERIAN KOPI ARABIKA (*Coffea Arabica L.*) DALAM PROSES REMODELING TULANG SELAMA APLIKASI GAYA ORTODONTI (IN VIVO)

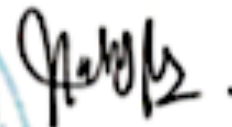
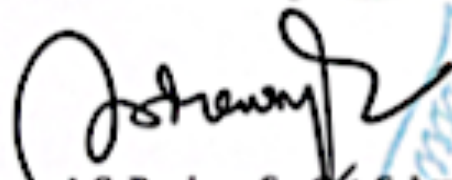
Disusun dan diajukan oleh
FATMAWATI MAPPEARE
J055202005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Tulis Akhir
pada tanggal, 26 Maret 2024
dan dinyatakan telah memenuhi persyaratan ilmiah

Menyetujui,
Makassar, 26 April 2024

Pembimbing I

Pembimbing II




drg. Ardiansyah S. Pawinra, Sp. Ort., Subsp. DDTK (K) NIP. 197908192006041001

drg. Natyrah Hidayati, M.KG, Sp. Ort., Subsp. DDPK (K) NIP. 198209262019015001

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Ortodonti FKG UNHAS

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin


drg. Ardiansyah S. Pawinra, Sp. Ort., Subsp. DDTK (K)
NIP. 197908192006041001
drg. Irfan Sugianto, M. Med. Ed., Ph.D.
NIP. 198102152008011009

**TELAH DIUJI OLEH PANITIA PENGUJI TESIS
PADA TANGGAL, 26 Maret 2024**

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : drg. Baharuddin M Ranggung, Sp. Ort., Subsp.DDPK (K)

Anggota : Dr. drg. Eka Erwansyah, M. Kes, Sp. Ort., Subsp.DDTK (K)

Dr.drg. Eddy Heriyanto Habar, Sp. Ort., Subsp.DDPK (K)



Mengetahui
Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Ortodonti FKG UNHAS



Ardiansyah S. Pawinra

drg. Ardiansyah S. Pawinra, Sp.Ort., Subsp.DDTK (K)
NIP. 197908192006041001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Fatmawati Mappeare

NIM : J055202005

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti Fakultas Kedokteran
Gigi Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan tesis yang kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan dengan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah, dan etika pedoman penulisan tesis.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Februari 2024



Fatma
Fatmawati Mappeare

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karunia yang telah diberikan kepada hambanya, karena hanya berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul perbedaan ekspresi *runt-related transcription factor 2* (*runx2*) setelah pemberian kopi arabika (*coffea arabica l.*) dalam proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti (in vivo)

Penulisan tesis ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Spesialis Ortodonti-1 di Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Selain itu tesis ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi para pembaca dan peneliti lainnya untuk menambah pengetahuan dalam bidang ilmu kedokteran gigi maupun masyarakat umum lainnya.

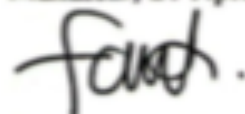
Pada penulisan tesis ini, banyak sekali hambatan yang didapatkan, namun berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sehingga akhirnya, penulisan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc.**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin,
2. **drg. Irfan Sugianto, M. Med. Ed., Ph.D** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin,
3. **drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp. Ort.,Subsp.DDTK (K)**, selaku Ketua Program Studi (KPS) Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti, dosen, dan pembimbing akademik yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya dengan penuh keikhlasan serta memberikan dukungan moril kepada penulis dalam menyelesaikan Pendidikan Spesialis di bidang Ortodonti,
4. **drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp. Ort.,Subsp.DDTK (K)**, **drg. Nasyrh Hidayati, M.KG., Sp. Ort.,Subsp DDPK (K)** selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya dengan penuh keikhlasan untuk membantu, membimbing, dan memberikan dukungan moril kepada penulis dalam menyelesaikan karya tulis ini,
5. **DR. drg. Eka Erwansyah, M. Kes, Sp. Ort.,Subsp.DDTK (K)**, **drg. Eddy Heriyanto Habar, Sp.Ort., Subsp.DDPK (K)**, **drg. Baharuddin, Sp.Ort., Subsp.DDPK (K)**, **drg. Zilal Islamy P, Sp. Ort., drg. Zulfiani Syachbaniah, Sp. Ort** selaku dosen PPDGS Ortodonti FKG Unhas yang telah memberikan saran, kritik, arahan, dan bimbingan sehingga karya ilmiah ini dapat menjadi lebih baik,

6. Suamiku tersayang, terbaik, terhebat, terkasih, dan tercinta **Arwar Asnur** yang telah memberikan kasih sayang, doa, dan segala dukungan dalam bentuk moril dan materil yang tidak dapat tergantikan dengan apapun. Anakku tersayang **Adzriel Rafif Arfa** dan **Althaf Muwaffaq Arfa** hadiah dari Allah yang terindah, yang telah memberikan kebahagiaan tak terkira dalam hidupku dan selalu menjadi motivasi dan penyemangat untuk segera menyelesaikan sekolah tepat waktu,
7. Kedua orangtua, ayahanda **Drs. A. Mappeare Malla**, dan ibunda **Hj. A. Aminah** yang telah memberikan kasih sayang, doa dan segala dukungan dalam bentuk moril dan materil yang tidak dapat tergantikan dengan apapun.
8. Kedua mertua, ayahanda **Nurdin, S, Pd** serta ibunda **Asia** yang telah mendidik, membimbing dan mengarahkan kami, serta atas segala doa, dukungan dalam bentuk moril dan materil yang tidak dapat tergantikan dengan apapun,
9. Teman-teman angkatan III PPDGS Ortodonti **drg. Nurul Hajra Jahili, drg. Julia Rahim, drg. Rasdiana** dan **drg. Wahyuni** atas bantuan, doa, dan dukungannya selama menempuh pendidikan PPDGS,
10. Senior dan Junior PPDGS Ortodonti, angkatan I, II, IV, V, VI, VII, VIII dan IX yang telah banyak memberi dukungan selama menempuh pendidikan bersama,
11. Terkhusus buat tim selama penelitian yang banyak membantu hingga terselesaikan penelitian, terima kasih **kanda ita, nana, asti, dwayne, nadia, ica, dan gizcka** terima kasih atas kerjasama dan kebersamaannya selama ini,
12. Serta semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam segala hal kepada penulis sampai saat ini hingga selesainya penyusunan tesis ini,

Kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada orang-orang yang telah disebutkan di atas, dan semoga tesis ini bermanfaat bagi banyak orang.

Makassar, 20 April 2024



Fatmawati Mappeare

ABSTRAK

FATMAWATI MAPPEARE. Perbedaan Ekspresi *Runt-Related Transcription Factor 2* (Runx2) Setelah Pemberian Kopi Arabika (*Coffea Arabica L.*) Dalam Proses Remodeling T Ulang Selama Aplikasi Gaya Ortodonti (In Vivo). (Dibimbing oleh **Ardiansyah S Pawinru** dan **Nasyrah Hidayati**).

Pendahuluan : . Maloklusi merupakan suatu penyimpangan pertumbuhan dentofasial, mengganggu fungsi kunyah, menelan dan berbicara, serta mengganggu estetika wajah. Mayoritas remaja menyadari kerapian gigi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi estetik sehingga menarik perhatian untuk lebih memperbaiki dan melakukan perawatan ortodonti. Namun, lama perawatan adalah salah satu kelemahan utama dalam perawatan ortodonti yang menyebabkan beberapa pasien menunda perawatan. Sehingga dibutuhkan inovasi untuk mempercepat pergerakan gigi. Kopi dikonsumsi secara luas di dunia dengan cita rasa, aroma, warna, dan efek yang khas bagi Kesehatan. Kopi arabika banyak diproduksi di dataran Sulawesi Selatan. **Bahan dan Metode:** 30 ekor tikus (Wistar Outbred) jantan usia 2-3 bulan berat badan 200-250 gram dibagi menjadi 3 kelompok selanjutnya pemberian tekanan ortodonti pada tikus dilakukan dengan cara tikus di anestesi lalu pemasangan *Ni-Ti closed coil spring*. Setelah dilakukan pemasangan *Ni-Ti closed coil spring* dihari yang sama dilanjutkan dengan pemberian seduhan kopi arabika pada tikus. Pengamatan dilakukan dengan cara tikus dikorbankan pada hari ke 3, 7 dan 14 kemudian dilakukan ekstraksi jaringan, dan pemeriksaan Immunohistokimia (IHC) untuk mengetahui ekspresi RUNX2. **Hasil :** Hasil uji statistik menggunakan uji *one way anova* menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan ekspresi RUNX2 setelah pemberian kopi arabika ($p < 0,05$). **Kesimpulan :** Terdapat peningkatan ekspresi RUNX2 setelah pemberian kopi arabika dalam proses remodeling tulang alveolar selama aplikasi gaya ortodonti.

Kata Kunci : Kopi arabika, RUNX2, remodeling tulang alveolar, Ortodonti

ABSTRAK

FATMAWATI MAPPEARE. Differences *Runt-Related Transcription Factor 2* (Runx2) Expression After Giving Arabica Coffee (*Coffea Arabica L.*) in the Bone Remodeling Process During the Application of Orthodontic Force (In Vivo). (Dibimbing oleh Ardiansyah S Pawinru dan Nasyrh Hidayati).

Introduction : A disease known as malocclusion results from an abnormality in dentofacial growth and affects speech, swallowing, chewing, and facial appearance. While young people generally recognize how crowded teeth may affect a person's physical appearance, orthodontic treatment has become more and more popular. However, the duration of orthodontic treatment is one of its primary disadvantages, leading to some patients putting off getting it. Orthodontic treatment has to be improved by innovations. Coffee's particular taste and medical advantages contribute to its becoming an increasingly common beverage. There's a lot of Arabica coffee planted in South Sulawesi's lowlands. **Materials and Methods:** After being separated into two separate groups of thirty Wistar male rats, weighing around 200 and 250 grams and aged between 8 and 12 weeks, NiTi closed coil springs were given while the rats were conscious. Rats had a serving of Arabica coffee the following day. On days three, and seven, rats were massacrred. When eliminating the tissue, RUNX2 expression was examined using immunohistochemistry (IHC). **Results:** There was a significant difference in RUNX2 expression after giving Arabica coffee ($p < 0.05$). **Conclusion:** There was a difference in RUNX2 expression after giving arabica coffee in the bone remodeling process during orthodontic force application.

Keywords : Arabica coffee, RUNX2, Bone remodeling, Orthodontic.

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Persetujuan.....	ii
Daftar Isi.....	iii
Daftar Gambar.....	v
Daftar Tabel.....	vi
Daftar Grafik.....	vii
Daftar Lampiran.....	viii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
1. Tujuan Umum.....	5
2. Tujuan Khusus.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	6
1. Manfaat Ilmiah.....	6
2. Manfaat Praktis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSAKA	
A. Maloklusi.....	7
B. Pergerakan Gigi Ortodonti.....	7
C. Fase Pergerakan Gigi Ortodonti.....	10
D. Proses Remodelling Tulang.....	12
E. RUNX2.....	21
F. Kopi Arabika.....	24
1. Taksonomi Kopi Arabika.....	24
2. Kandungan Kopi Arabika.....	26
3. Aktivitas Farmakologi Kopi Arabika.....	27
4. Formulasi bentuk sediaan Kopi Arabika.....	29
G. Pengaruh Kopi Terhadap Pergerakan Gigi Ortodonti.....	29
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
A. Kerangka Teori.....	30

B. Kerangka Konsep.....	31
C. Hipotesis.....	31
BAB IV METODE PENELITIAN	
A. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	32
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	32
1. Waktu Penelitian.....	32
2. Lokasi Penelitian	32
C. Populasi dan Sampel Penelitian	32
1. Populasi Penelitian	32
2. Besar Sampel Penelitian	33
3. Kriteria Sampel Penelitian.....	34
D. Identifikasi Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Penelitian.....	34
1. Variabel Bebas.....	34
2. Variabel Terikat.....	34
3. Variabel Terkendali	34
E. Definisi Operasional.....	35
F. Bahan dan Alat Penelitian	36
G. Konversi Dosis Kopi.....	38
H. Prosedur Penelitian	38
I. Analisis Data	45
J. Alur Penelitian	46
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil.....	47
B. Pembahasan.....	52
C. Keterbatasan penelitian	56
BAB VI PENUTUP	
A. Kesimpulan	57
B. Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA.....	58
LAMPIRAN	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Pergerakan Gigi Ortodonti	9
Gambar 2.2 Sitokin dan Mechanosensory cells pada pergerakan gigi ortodonti	12
Gambar 2.3 Skema Proses Remodelling.....	15
Gambar 2.4 Skema proses osteoblastogenesis	16
Gambar 2.5 Stimulasi osteoklastogenesis, resorpsi tulang,dan <i>couple bone formation</i>	21
Gambar 2.6 Peran Dasar Family Factor RUNX2.....	22
Gambar 2.7 Partner Interaksi RUNX2	23
Gambar 2.8 Peran RUNX2 dalam remodelling tulang.....	24
Gambar 2.9 Kandungan bioaktif kopi dan perannya dalam tubuh.....	27
Gambar 4.1 Ilustrasi hewan coba dengan perlakuan kekuatan mekanik menggunakan <i>coilspring</i> NiTi 0,25 N (Inset: wire tambahan dimasukkan ke dalam ujung <i>coil spring</i>) antara molar kanan atas pertama dan gigi insisivus atas	40
Gambar 5.1 Ekspresi RUNX2 hari ke-3 dengan teknik imunohistokimia (IHC). K=kontrol positif (gaya 50N), P= kelompok perlakuan (gaya 50 N dan kopi arabika 5 mg/ml)	47
Gambar 5.2 Ekspresi RUNX2 hari ke-7 dengan teknik imunohistokimia (IHC). K=kontrol positif (gaya 50N), P = kelompok perlakuan (gaya 50 N dan kopi arabika 5 mg/ml)	48
Gambar 5.3 Ekspresi RUNX2 hari ke-14 dengan teknik imunohistokimia (IHC). K=kontrol positif (gaya 50N), P = kelompok perlakuan (gaya 50 N dan kopi arabika 5 mg/ml)	48

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Respon Jaringan terhadap Besar dan Durasi Tekanan.....	12
Tabel 2.2 Aktivitas Farmakologi Kopi Arabika	28
Tabel 2.3 Produk sampingan Kopi dan Aktivasnya	29
Tabel 4.1 Kelompok Perlakuan	39
Tabel 5.1 Rerata Ekspresi RUNX2 pada Setiap Kelompok	49
Tabel 5.2 Perbandingan Ekspresi RUNX2 antara 3 kelompok	50
Tabel 5.3 Perbandingan Ekspresi RUNX2 Berdasarkan Waktu Pengamatan	51

DAFTAR GRAFIK

- Grafik 1. Ekspresi *RUNX2* pada K=kelompok positif (Gaya 50 N), P= kelompok perlakuan (Gaya 50 N + Kopi Arabika (*Coffea arabica L.*) 5 mg/ml pada hari ke-3,7 dan 14..... 51

DAFTAR LAMPIRAN

1. Surat Etik Penelitian	63
2. Dokumentasi Penelitian.	64
3. Output SPSS	67

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Permasalahan gigi dan mulut yang paling sering terjadi di Indonesia adalah kelainan susunan gigi geligi yang juga disebut maloklusi. Maloklusi merupakan suatu penyimpangan pertumbuhan dentofasial, mengganggu fungsi kunyah, menelan dan berbicara, serta mengganggu estetika wajah. Maloklusi merupakan masalah yang cukup besar dan menempati urutan ketiga diantara masalah gigi dan mulut setelah karies dan penyakit periodontal sehingga harus mendapat perhatian khusus dari dokter gigi. Beberapa peneliti di bidang ortodonti mengatakan bahwa prevalensi maloklusi pada remaja Indonesia menunjukkan angka yang sangat tinggi, sebesar 89% dan berdasarkan Riskesdas kejadian maloklusi di Indonesia mencapai angka 80%.

Seiring dengan perkembangan sosial masyarakat, saat ini peminat perawatan ortodonti semakin meningkat pesat. Perawatan ortodonti bertujuan untuk mendapatkan tampilan dentofasial yang estetik. (Suronoto and Paramma, 2023.) Mayoritas remaja menyadari kerapian gigi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi estetik sehingga menarik perhatian untuk lebih memperbaiki dan melakukan perawatan ortodonti. (Mansjur and Rasyid, 2021) Pada pergerakan gigi ortodonti, gaya yang diterapkan pada gigi akan menyebabkan perubahan dalam lingkungan mikro sekitar PDL karena perubahan aliran darah, yang mengarah ke sekresi mediator inflamasi seperti sitokin, faktor pertumbuhan, neurotransmitter,

colony-stimulating-faktor , dan metabolit asam arakidonat. Sebagai hasil dari sekresi ini, terjadi remodelling tulang.(Harmono *et al*, 2021.) Remodeling tulang adalah proses aktif dan dinamis yang bergantung pada keseimbangan yang tepat antara resorpsi tulang oleh osteoklas dan deposisi tulang oleh osteoblas.(Rucci 2008) Namun, lama perawatan adalah salah satu kelemahan utama dalam perawatan ortodonti yang menyebabkan beberapa pasien, terutama orang dewasa menjauhi perawatan atau mencari metode alternatif yang lebih singkat dengan hasil akhir yang tidak ideal. Oleh karena itu, metode perawatan yang mengurangi masa perawatan tanpa mempengaruhi hasil perawatan merupakan penelitian yang berkembang di bidang ortodonti pada saat ini yang dapat mengurangi risiko kerusakan periodontal, karies gigi dan resorpsi akar.(Mansjur and Rasyid, 2021;Mansjur *et al*. 2021)

Pengembangan metode untuk mempercepat pergerakan gigi ortodonti telah dikembangkan, baik menggunakan alat berupa terapi laser (Yolwan and Erwanyah 2018; Mansjur and Rasyid, 2021.), obat-obatan (Sutjiati *et al*, 2017) maupun bahan alam seperti kafein yang terkandung dalam kopi. Kopi merupakan salah satu minuman yang tidak asing bagi masyarakat Indonesia dan termasuk minuman yang banyak dikonsumsi di dunia. Hal ini disebabkan karena kopi baik yang bentuk bubuk maupun seduhannya memiliki aroma yang khas yang tidak dimiliki oleh bahan minuman lainnya. Minum kopi saat ini sudah menjadi bagian penting dari gaya hidup sebagian besar orang, karena kopi dianggap mampu mengurangi depresi akibat dari banyaknya dan padatnya aktivitas masyarakat sehari-hari. Minum kopi bukan sekedar tuntutan selera tetapi sudah menjadi kebiasaan, khususnya di

masyarakat perkotaan.(Sa'diah and Maulidahayati 2016) Menurut *European Food Safety Authority* (2012) mengatakan bahwa mengkonsumsi kopi baik bagi kesehatan apabila dikonsumsi tidak secara berlebihan dan apabila dikonsumsi secara berlebih akan memberikan dampak buruk bagi kesehatan, batas aman konsumsi kafein bagi orang dewasa yaitu ≤ 400 mg/per hari.(Muharram. 2022)

Kopi dikonsumsi secara luas di dunia dengan cita rasa, aroma, warna, dan efek yang khas bagi kesehatan dan merupakan salah satu komoditas yang paling banyak diperdagangkan. Di antara semua spesies lainnya, kopi arabika dan kopi robusta banyak digunakan untuk tujuan ekonomi dan komersial. Kopi arabika menyumbang 75-80% dari total produksi kopi di seluruh dunia. Total produksi, ekspor, dan konsumsi kopi dunia dari tahun 2006 hingga 2015 mewakili spesies tanaman kopi arabika. Kopi diproduksi di sekitar 80 negara di dunia. Produsen dan eksportir kopi utama di seluruh dunia adalah Brazil (35%), Vietnam (15%), Indonesia (8%), Columbia (6%), India (4%), Ethiopia (4%), Honduras (4%), Kosta Rika (1%) dan lainnya (23%). Kopi Arabika mempunyai kualitas yang tinggi dan memiliki aroma harum. Kualitas Robusta berada di bawah Arabika, dikarenakan cenderung berasa asam dan pahit.(Pangestu 2020)

Berdasarkan beberapa penelitian yang menganalisis kandungan kopi arabika menyatakan bahwa kopi arabika mengandung campuran kompleks bahan kimia yang menyediakan sejumlah besar asam klorogenat dan kafein. Kafein bersifat alkaloid dan nama kimianya adalah 1,3,7-trimethylxanthine. Dalam berbagai fungsi fisiologis, ia bertindak sebagai antagonis nonselektif terhadap reseptor adenosin. Kafein adalah salah satu obat perangsang psikoaktif yang paling banyak digunakan

di seluruh dunia. Banyak manfaat kesehatan dari asam klorogenat, asam klorogenat memainkan peran penting dalam pencegahan berbagai penyakit terkait stress oksidatif. Asam klorogenat memainkan peran penting dalam mengatur glukosa dan metabolisme lipid dan gangguan serupa lainnya, seperti diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, kelebihan berat badan dan obesitas, kanker, dan penyakit hati berlemak (steatosis hati). Selain itu, juga bersifat antidiabetes, antiinflamasi, antikarsinogenik, dan antiobesitas serta berpotensi memberikan banyak manfaat kesehatan. (Alasmari and Zeid 2020)

Dalam bidang kedokteran gigi, Fadhila dkk (2019) telah melakukan penelitian yang menyatakan bahwa kopi arabika terbukti meningkatkan ketebalan ephitelium yang mempercepat penyembuhan luka setelah pencabutan gigi.(Fadhila Zidni Ilma, Tecky Indriana, and Agus Sumono 2021) berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Herniyati (2016), pemberian ekstrak kopi robusta efektif meningkatkan ekspresi osteocalcin sehingga meningkatkan remodeling tulang. Menurut Happy harmono dkk (2018), ekstrak kopi robusta dapat meningkatkan ekspresi NFATc1 dan RUNX2 yang dapat mempengaruhi proses remodelling tulang dan mempercepat pergerakan gigi ortodonti. (Brauner *et al.* 2018) Di tahun yang berbeda, Herniyati dkk (2023) melakukan penelitian dan menemukan bahwa terjadi peningkatan ekspresi BMP2 pada osteoblast setelah pemberian ekstrak kopi Robusta pada hari ke 15 maupun hari ke 22 disebabkan karena flavonoid yang terkandung dalam ekstrak kopi robusta meningkatkan osteogenesis /pembentukan osteoblas dengan meningkatkan BMP2. Diferensiasi dan fungsi osteoblas diatur oleh jalur sinyal protein morphogenetic tulang (BMP). Protein Smad heterodimeric

mengontrol ekspresi RUNX-2, yang juga dikenal sebagai *core binding factor alpha1* (cbfa1), adalah faktor transkripsi yang sangat diperlukan untuk diferensiasi osteoblas.(Harmono *et al.*, 2023) Menurut penelitian yang dilakukan Alhasymi dkk (2022) menemukan bahwa pemberian suplemen biji coklat dapat meningkatkan level RUNX2 selama pergerakan gigi ortodonti.(Alhasyimi and Pudyani 2022)

Berdasarkan data diatas, masih jarang ditemukan penelitian yang menggunakan bahan alam khususnya kopi arabika dalam pengaruhnya terhadap proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti, maka peneliti tertarik untuk meneliti tentang pengaruh kopi arabika (*coffea arabica L.*) terhadap ekspresi RUNX2 selama pergerakan gigi ortodonti.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi RUNX2 setelah pemberian kopi arabika (*coffea arabica L.*) dalam proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti?
2. Apakah terdapat perbedaan lama pemberian kopi arabika (*coffea arabica L.*) terhadap ekspresi RUNX2 dalam proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis ekspresi RUNX2 setelah pemberian kopi arabika (*coffea arabica*) L dalam proses remodeling tulang selama aplikasi gaya

ortodonti (in vivo).

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui perbedaan ekspresi RUNX2 setelah pemberian kopi arabika (*coffea arabica L.*) dalam proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti?
- b. Untuk mengetahui perbedaan lama pemberian kopi arabika (*coffea arabica L.*) terhadap ekspresi RUNX2 dalam proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti?

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Ilmiah

- a. Sebagai bahan kajian pengetahuan bagi ortodontis mengenai perbedaan ekspresi RUNX2 setelah pemberian kopi arabika (*coffea arabica L.*) dalam proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti.
- b. Sebagai bahan kajian bagi peneliti selanjutnya mengenai perbedaan lama pemberian kopi arabika (*coffea arabica L.*) terhadap ekspresi RUNX2 dalam proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti.

2. Manfaat Aplikatif

Sebagai bahan pertimbangan alternatif dalam mempercepat pergerakan gigi secara ortodonti.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Maloklusi

Maloklusi diartikan sebagai tidak sesuainya hubungan rahang atau susunan gigi serta adanya perubahan skeletal yang akan menyebabkan masalah estetika dan fungsional. Menurut WHO, maloklusi diartikan sebagai gangguan fungsional yang dapat menghambat fisik maupun emosional dari penderitanya. Tidak adanya hubungan dinamis antara gigi, tulang rahang dan tulang wajah dapat mempengaruhi estetika dan penurunan fungsi. (Putra, Kevin, and Butar 2022; Nahusona *et al.* 2022)

B. Pergerakan Gigi Ortodonti

Pergerakan gigi ortodonti adalah proses yang menggabungkan adaptasi tulang alveolar secara fisiologis terhadap tegangan mekanis dengan cedera minor reversibel pada periodonsium. Pergerakan gigi ortodonti terjadi akibat rangsangan mekanis yang diurutkan dari remodeling tulang alveolar dan PDL. Remodeling tulang merupakan proses resorpsi pada daerah tekanan dan terjadinya pembentukan tulang baru pada daerah tegangan. (Mansjur and Rasyid, 2021)

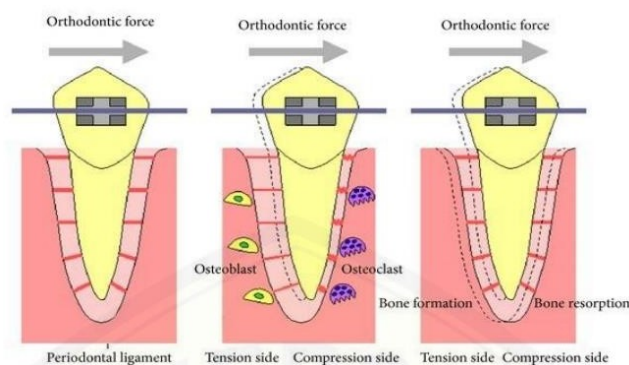
Gaya ortodonti yang diterapkan pada struktur gigi menghasilkan sebuah pergerakan gigi dengan deposisi dan resorpsi tulang alveolar yang disebut sebagai remodeling (S. Pawinru *et al.* 2023). Kekuatan ortodonti yang diberikan pada gigi diubah menjadi aktivitas biologis. Meskipun hal ini tidak sepenuhnya dipahami tetapi ada tiga kemungkinan teori pergerakan gigi, yaitu teori *bone-bending*, teori *biological electricity*, dan teori tekanan-tegangan.

Teori *bone-bending*. Ketika kekuatan ortodonti diterapkan ke gigi, kekuatan tersebut ditransmisikan ke semua jaringan disekitarnya. Kekuatan-kekuatan ini menekan tulang, gigi, dan LPD. Tulang diendapkan oleh periosteum/endosteum; disimpan di periosteum dan diserap di endosteum untuk mencegahnya menjadi terlalu tebal. Osteoblas berperan dalam deposisi tulang pada sisi tegang dan osteoklas berperan dalam resorpsi tulang pada sisi kompresi.

Teori *biological electricity*. Dikemukakan oleh Bassett dan Becker pada tahun 1962, bahwa setiap kali tulang alveolar tertekan akan melepaskan sinyal listrik dan menyebabkan pergerakan gigi. Awalnya dianggap sebagai sinyal piezo-listrik. Karakteristik dari sinyal-sinyal tersebut adalah 1) memiliki tingkat peluruhan cepat yang dimulai ketika gaya diterapkan dan pada saat yang sama menghilang cepat bahkan dengan kekuatan tetap; 2) menghasilkan sinyal yang sama di sisi yang berlawanan ketika kekuatan dilepaskan. Serat periodontal menghasilkan tekanan pada tulang selama kekuatan ortodonti diberikan. Dapat disimpulkan bahwa daerah dengan muatan elektro negatif ditandai oleh peningkatan tingkat aktivitas osteoklastik dan daerah bermuatan elektropositif ditandai dengan peningkatan level aktivitas osteoblastik. Menurut David ovitch, *et al*, arus listrik eksogen bersama dengan kekuatan ortodonti mempercepat gerakan gigi. Ini menunjukkan bahwa respon piezoelectric disebabkan oleh penekanan tulang yang mungkin berfungsi sebagai “pesan pertama sel”.

Teori tekanan-tegangan atau *pressure-tension*. Penelitian histologis oleh Sandstedt, Oppenheim, dan Schwarz, menyatakan bahwa suatu gigi yang bergerak menciptakan sisi tekanan dan tegangan. Hal tersebut menyebabkan perubahan

aliran darah pada ligamen periodontal, yaitu kadar oksigen yang lebih sedikit pada sisi yang tertekan karena adanya penekanan pada ligament periodontal. Tuncay *et al.* menyatakan bahwa kadar oksigen rendah menyebabkan penurunan aktivitas adenosinetriphosphate (ATP). Schwarz mengkorelasi respon jaringan antara besarnya kekuatan dengan tekanan darah kapiler. Sebuah pustaka mengatakan bahwa gaya yang dapat diberikan sekitar 20-25g/cm² permukaan akar, namun suatu penelitian juga mengemukakan bahwa gaya yang dapat diberikan normalnya 30-50 g, dan jika lebih tekanan normalnya, maka nekrosis jaringan dapat terjadi karena periodonsium yang tertekan. Teori ini menjelaskan bahwa di sisi tekanan, LPD memperlihatkan disorganisasi dan pengurangan produksi serat. Pada sisi ini, replikasi sel berkurang karena penyempitan pembuluh darah. Schwarz berhipotesis bahwa LPD merupakan ruang dengan tekanan hidrostatis kontinyu yang akan sesuai dengan hukum pascal, yaitu tekanan ditransmisikan secara merata ke semua wilayah LPD. Pada sisi tekanan, replikasi sel dikatakan berkurang sebagai akibat penyempitan pembuluh darah, sehingga terjadi resorpsi tulang. Di sisi tegangan, replikasi sel meningkat karena stimulasi yang terjadi oleh peregangan bundel serat LPD, sehingga terbentuk tulang baru pada daerah tersebut. (A. S. Pawinru 2021)



Gambar 2.1. Pergerakan Gigi Ortodonti (A.S.Pawinru 2021)

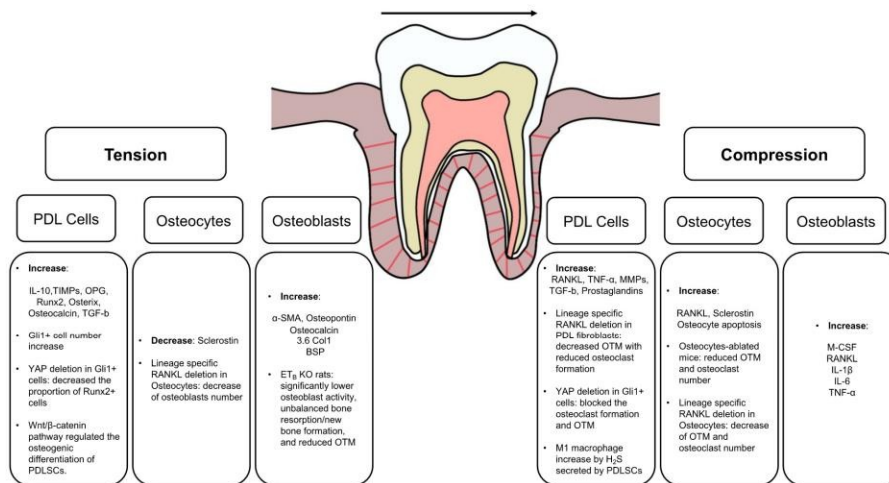
C. Fase Pergerakan Gigi

Pergerakan gigi yang diinduksi dengan pemberian gaya mekanis oleh alat ortodonti mempunyai 3 fase dalam proses pergerakan gigi. Fase tersebut adalah *initial phase*, *lag phase* dan *postlag phase*. Ketiga fase tersebut terjadi secara berkesinambungan, sehingga bila terjadi gangguan pada salah satu fase maka proses pergerakan gigi juga terganggu.

Burstone pada tahun 1962 menyatakan ada tiga fase pergerakan gigi, yaitu 1) fase initial, yang terjadi segera setelah penerapan kekuatan pada gigi. Pergerakannya cepat karena perpindahan gigi ke dalam ruang periodontal. Waktu terjadinya fase initial biasanya 24- 48 jam. Pergerakan gigi terjadi di dalam soket tulang. Gaya yang diterapkan pada gigi meliputi kompresi dan peregangan ligamen periodontal yang menyebabkan ekstravasasi pembuluh darah, chemoattraction sel radang dan pengerahan progenitor osteoblas dan osteoklas. 2) fase lag, pergerakan gigi sangat minimal atau terkadang tidak ada pergerakan sama sekali. Pada fase ini terjadi hialinisasi ligamen periodontal yang terkompresi. Pergerakan tidak akan terjadi sampai jaringan nekrosis diangkat oleh sel, pemindahan jaringan nekrotik LPD dan sekitarnya dilakukan oleh osteoklas dan makrofag. Gerakan gigi berhenti 20-30 hari; semua jaringan nekrotik diangkat bersamaan dengan resorpsi sumsum tulang yang ada di sekitarnya. Jaringan nekrotik tulang dan LPD yang terkompresi dihilangkan oleh makrofag dan sel osteoklas. 3) fase post lag, pergerakan gigi secara bertahap atau tiba-tiba meningkat dan biasanya terlihat setelah 40 hari awal aplikasi kekuatan ortodontik. Selama pergerakan gigi, perkembangan dan pengangkatan jaringan nekrotik terjadi secara kontinyu.(A. S. Pawinru 2021)

Tabel 2.1. Respon jaringan terhadap besar dan durasi tekanan (Shroff 2016.)

Waktu		Kejadian
Tekanan ringan	Tekanan besar	
< 1 detik		Cairan ligamen periodontal <i>incompressible</i> , tulang alveolar mengalami <i>bending</i> , dihasilkan sinyal <i>piezoelectric</i>
1-2 detik		Cairan ligamen periodontal dihasilkan, Pergerakan gigi dalam ruang ligamen periodontal.
3-5 detik		Pembuluh darah dalam ligamenperiodontal mengalami kompresi sebagianpada sisi yang tertekan, mengalami dilatasi pada sisi regangan, serat ligamen periodontal dan sel-sel mengalami distorsi secara mekanis
Menit		Aliran darah berubah, prostaglandin dan sitokin dilepaskan.
< 4 Jam		Perubahan metabolik terjadi: <i>chemical Messenge</i> mempengaruhi aktivitas seluler,perubahan kadar enzim.
4 jam		Kadar AMP yang meningkat dapat dideteksi, diferensiasi seluler mulai terjadi dalam ligamen periodontal.
2 hari		Pergerakan gigi mulai terjadi saat osteoblas dan osteoklas memicu proses <i>remodelling</i> pada soket tulang.
	3-5 detik	Pembuluh darah dalam ligamen periodontal menutup pada sisi yang tertekan
	Menit	Aliran darah terhenti pada area ligamenperiodontal yang mengalami kompresi
	3-5 hari	Diferensiasi sel pada ruang sempit didekatnya, proses <i>undermining resorption</i> dimulai
	7-14 hari	<i>Undermining resorpton</i> mengikis lamina dura yang dekat dengan ligamen periodontal yang mengalami kompresi, pergerakan gigi terjadi



Gambar 2.2. Sitokin dan Mechanosensory cells pada pergerakan gigi ortodonti (Jeon, Teixeira, and Tsai 2021)

D. Proses Remodelling Tulang

Tulang adalah jaringan yang dinamis, mengalami pembaharuan terus menerus selama kehidupan setiap individu melalui proses remodeling tulang. Proses fisiologis ini diperlukan: untuk memungkinkan penggantian tulang primer, tulang infantil, dengan tulang sekunder yang lebih kompeten secara mekanis, untuk menghilangkan tulang iskemik atau patah tulang mikro, untuk menjamin homeostasis kalsium yang benar. Remodeling tulang bergantung pada fungsi yang benar dari dua sel utama jaringan tulang: osteoklas, sel berinti banyak yang menghancurkan matriks tulang, dan osteoblas, yang memiliki fungsi osteogenik. Osteosit, tipe sel penting lainnya yang muncul dari osteoblas, juga terlibat dalam proses remodeling karena memiliki fungsi mekano-sensorik.

Keseimbangan yang tepat antara resorpsi tulang dan fungsi osteogenik bertanggungjawab untuk mempertahankan massa tulang yang konstan. Fase remodeling tulang dilakukan menurut fase-fase berikut :

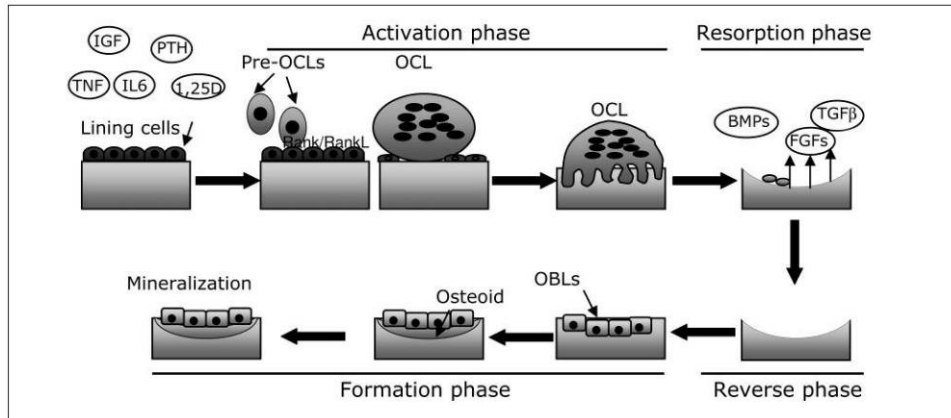
Fase aktivasi : merupakan fase awal sebelum terjadinya resorpsi tulang. Pada

fase ini terjadi pencabutan sel osteoblast dewasa yang terdapat pada permukaan tulang, melalui kolagenase. Pada awal fase ini melibatkan perekrutan dan aktivasi monolekuler monosit makrofag precursor osteoklas, sehingga terjadi interkasi antara precursor osteoklas dan osteoblast. Hal ini menyebabkan diferensiasi, migrasi dan fusi osteoklast. Sel ini kemudian menempel pada permukaan tulang termineralisasi dan memulai resorpsi tulang yang dapat menurunkan komponen matriks pada tulang termasuk koagen. Input yang berbeda, seperti fraktur mikro, perubahan pemuatan mekanis yang dirasakan oleh osteosit atau beberapa faktor yang dilepaskan dalam lingkungan mikro tulang, termasuk faktor pertumbuhan insulin-I (IGFI), faktor nekrosis tumor-A(TNF-A), hormon paratiroid (PTH) dan interleukin-6 (IL-6), mengaktifkan sel-sel lapisan yang merupakan osteoblas yang diam. Akibatnya, lapisan sel, meningkatkan ekspresi permukaannya sendiri dari RANKL (Receptor Activator of NuclearKB Ligan), yang pada gilirannya berinteraksi dengan reseptornya RANK (Receptor Activator of NuclearKB), diekspresikan oleh pra-osteoklas. Interaksi RANKL/RANK memicu fusi dan diferensiasi pra-osteoklas menuju osteoklas berinti banyak.

Fase resorpsi : setelah berdiferensiasi, osteoklas terpolarisasi, melekat pada permukaan tulang dan mulai melarutkan tulang. Fungsi ini memerlukan dua langkah: i) pengasaman matriks tulang untuk melarutkan komponen anorganik, dan ii) pelepasan enzim lisosomal, seperti katepsin K, dan MMP9, keduanya bertanggung jawab atas degradasi komponen organik tulang. Setelah menyelesaikan fungsinya, osteoklas mengalami apoptosis. Ini adalah konsekuensi fisiologis yang diperlukan untuk menghindari resorpsi tulang yang berlebihan.

Fase *reverse* : Sel-sel terbalik, yang perannya belum sepenuhnya diklarifikasi, melakukan fase ini. Memang, diketahui bahwa mereka adalah sel mirip makrofag dengan kemungkinan fungsi menghilangkan puing-puing yang dihasilkan selama degradasi matriks. Pada fase ini terjadi transisi dari resorpsi tulang ke perbaikan atau pembentukan tulang. Pada akhir proses resorpsi terdapat rongga resorpsi yang mengandung berbagai sel mononuclear termasuk monosit, osteosit dan preosteoblas untuk memulai pembentukan tulang baru. Terdapat sinyal coupling yang menghubungkan berakhirnya resorpsi tulang dan dimulainya pembentukan tulang. TGF-B, IGF I dan II, BMP dan PDGF disinyalir sebagai sinyal coupling.

Fase *pembentukan* : resorpsi matriks tulang mengarah pada pelepasan beberapa faktor pertumbuhan yang disimpan di sini, termasuk protein morfogenetik tulang (BMPs), faktor pertumbuhan fibroblast (FGFs) dan mengubah faktor pertumbuhan (TGFB), yang mungkin bertanggung jawab untuk rekrutmen osteoblas di area yang diserap kembali. Setelah direkrut, osteoblas menghasilkan matriks tulang baru, awalnya tidak terkalsifikasi (osteoid) dan kemudian meningkatkan mineralisasinya, sehingga menyelesaikan proses remodeling tulang. Ketidakseimbangan antara fase resorpsi dan pembentukan mencerminkan remodeling tulang yang salah, yang pada gilirannya mempengaruhi massa tulang, yang pada akhirnya mengarah ke kondisi patologis. (Rucci 2008; Fitrianda 2016)



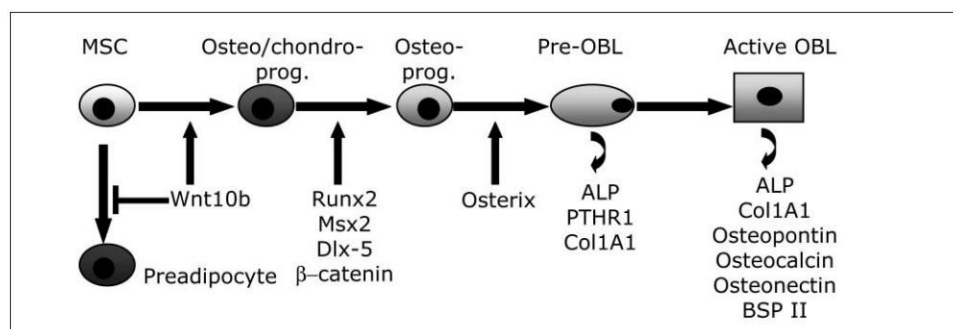
Gambar 2.3. Skema proses remodelling tulang.(Rucci 2008)

1. Regulasi dan Fungsi Osteoblas

a. Osteoblastogenesis

Osteoblas muncul dari mesenchymal stem cells (MSCs), yang merupakan sel pluripoten yang mengikuti program gen tertentu. ekspresi dapat menimbulkan sel spesifik jaringan yang berbeda termasuk osteoblas, kondrosit, fibroblas, miosit dan adiposit. Langkah awal osteoblastogenesis adalah komitmen MSC terhadap osteo/chondro-progenitor. Seperti yang dijelaskan lebih rinci nanti, jalur Wingless-int (Wnt) dan BMP memainkan peran kunci dalam kejadian awal ini. Memang, sebuah laporan baru-baru ini menunjukkan bahwa Wnt10b tidak hanya menggeser komitmen menuju progenitor osteo/chondro, tetapi juga menghambat komitmen praadiposit. Hal ini disebabkan oleh penekanan faktor transkripsi adipogenik CCAAT yang meningkatkan protein pengikat A(C/EBPA) dan *peroxisome proliferator activated receptor* γ (PPARC) bersama dengan induksi *transcription factors Runt-related transcription factor 2 (Runx2)*, *distal-less homeobox 5 (Dlx5)*, and *Osterix (Osx)*, the latter downstream of Runx2. Sebaliknya, level tinggi

Wnt memberikan signal kehadiran Runx2 mempromosikan osteoblastogenesis dengan mengorbankan diferensiasi kondrosit. Pre-osteoblas yang berkomitmen dapat diidentifikasi saat mereka mengekspresikan Alkaline Phosphatase (ALP), salah satu penanda paling awal dari fenotip osteoblas. Saat pra-osteoblas berhenti berproliferasi, peristiwa pensinyalan kunci terjadi untuk perkembangan osteoblas berdiferensiasi kuboid besar. Osteoblas aktif sangat kaya akan ALP dan mengeluarkan protein matriks tulang seperti kolagen gen I dan beberapa protein non-kolagen termasuk *osteocalcin*, *osteopontin*, *osteonectin* and *bone sialoprotein II (BSP II)*. ALP dan reseptor paratiroid tipe 1 (PTH1R) adalah penanda awal dari progenitor osteoblas yang meningkat saat osteoblas matang dan matriks deposit, tetapi menurun lagi saat osteoblas menjadi osteosit, sedangkan osteokalsin adalah penanda akhir yang diregulasi ke atas hanya pada osteoblas dewasa pasca-proliferatif yang terkait dengan osteoid yang termineralisasi.(Rucci 2008)



Gambar 2.4. Skema proses osteoblastogenesis (Rucci 2008)

b. Regulasi Osteoblas

Osteoblastogenesis yang benar bergantung pada aktivasi jaringan kompleks jalur yang perubahannya menyebabkan beberapa patologi tulang. Berikut beberapa mekanisme utama regulasi osteoblast.

Runt-related transcription factor 2 (Runx2). Faktor transkripsi ini memainkan peran kunci dalam perkembangan skeletal karena merupakan gen induk untuk diferensiasi osteoblas, mendorong langkah awal dari komitmen mesenkimal menuju tipe feno pra-osteoblas. Pada tikus kecil, kurangnya Runx2 merupakan hasil diferensiasi osteoblas dalam ketiadaan pembentukan tulang, dan kondrosit dari cetakan kartilago gagal menjalani hipertrofi, sementara ekspresi berlebih dari bentuk Runx2 dominan-negatif dalam osteoblas menghambat pembentukan tulang. Menariknya, overekspresi Runx2 juga menyebabkan osteopenia, sehingga menunjukkan bahwa faktor ini pada tingkat tinggi yang tidak tepat dapat menghambat proses pematangan osteoblas (14). Pada manusia, *haploinsufficiency* Runx2 menyebabkan *displasia cleidocranial* (CCD), penyakit autosomal dominan dengan kelainan pada tulang yang dibentuk oleh osifikasi tramembran. Di antara molekul yang mampu mengatur Runx2, BMP, TGFB, PTH dan FGF mempromosikan aktivasinya, sedangkan faktor transkripsi Twist adalah regulator negatif.

Osterix (Osx). Faktor ini hilir Runx2 dan, seperti yang terakhir, diperlukan untuk pembentukan skeletal. Untuk mencapai fungsi ini Osx perlu berinteraksi dengan NFAT2 yang telah diaktifkan.

Wnt/ β -catenin signalling. Laporan terbaru membuktikan peran penting jalur ini dalam biologi tulang. Memang, minat besar untuk pensinyalan Wnt di bidang tulang muncul setelah penemuan bahwa mutasi kehilangan dan perolehan fungsi dalam protein 5 terkait reseptor lipoprotein densitas rendah (LRP5), sebuah ko-reseptor Wnt yang diduga, mengarah ke sindrom

osteoporosis-pseudoglioma dan massa tulang tinggi (HBM) masing-masing pada manusia. LRP5 adalah reseptor transmembran, yang berinteraksi dengan reseptor *frizzled*. Pengikatan kompleks reseptor Wnt ke *frizzled* dan LRP5/6 memicu sinyal yang melibatkan protein Dishevelled (Dvl), Axin dan Frat-1, sehingga menghambat aktivitas Glycogen synthase kinase 3B(GSK3B). Penghambatan ini mencegah B-fosforilasi katenin. Memang, hypophosphorylated B-catenin lebih stabil, sehingga terakumulasi dalam sitoplasma. Setelah mencapai tingkat konsentrasi tertentu, B-catenin mentranslokasi ke nukleus di mana ia berinteraksi dengan keluarga faktor transkripsi Tcf/Lef untuk mengatur ekspresi gen target Wnt. Sebaliknya, dengan tidak adanya Wnt, GSK3B fosforilasi B-catenin, sehingga menargetkan protein ke ubiquitination proteasome.

Bone Morphogenetic Proteins (BMPs). Kecuali BMP-1, semua protein ini milik TGF- β keluarga super. Identifikasi kelainan rangka pada hewan dan pasien dengan mutasi pada gen BMP telah menyoroti peran protein ini dalam metabolisme tulang.

c. Fungsi Osteoblas

Fungsi utama osteoblas adalah mensintesis protein matriks tulang dan mengikuti proses kalsifikasi. Memang, beberapa bukti melaporkan peran krusial osteoblas dalam biologi osteoklas dengan mengekspresikan dan/atau mensekresikan molekul kunci yang pada gilirannya meregulasi *osteoclastogenesis* dan resorpsi tulang. (Rucci 2008)

2. Regulasi dan Fungsi Osteoklas

a) Osteoklastogenesis

Osteoklas, sel yang ditujukan untuk menyerap matriks tulang, muncul dari garis keturunan monosit/makrofag. Mereka adalah sel berinti banyak (dari empat hingga dua puluh inti) yang dibentuk oleh fusi prekursor mononuklear. Mulai dari *totipotent hematopoietic stem cells*, *the transcription factor PU.1* bersama dengan *macrophage colony stimulating factor (M-CSF)* mendorong komitmen bersama untuk progenitor makrofag dan osteoklas. Khususnya, M-CSF menstimulasi proliferasi prekursor osteoklast dan meningkatkan regulasi ekspresi RANK, sedangkan *the transcription factor PU.1* secara positif mengatur transkripsi c-Fms, reseptor M-CSF. Dengan kemunculan reseptor c-Fms dan RANK, prekursor menjadi berkomitmen penuh pada garis turunan osteoklast.

b) Regulasi Osteoklas

Jalur RANKL. RANKL adalah protein membran tipe II yang merupakan bagian dari TNF, sedangkan RANK reseptornya adalah protein membran tipe I. Hormon dan faktor osteotropik seperti 1,25-dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)₂D₃), PTH, prostaglandin E2 (PGE₂) dan IL-11 meregulasi ekspresi RANKL pada permukaan membran sel osteoblast/stroma. RANKL berinteraksi dengan reseptor RANK-nya, yang terletak di permukaan pra-osteoklast, yang pada gilirannya mengaktifkan pensinyalan dengan merekrut kembali molekul adaptor milik TNF-receptor associated factor (TRAF).

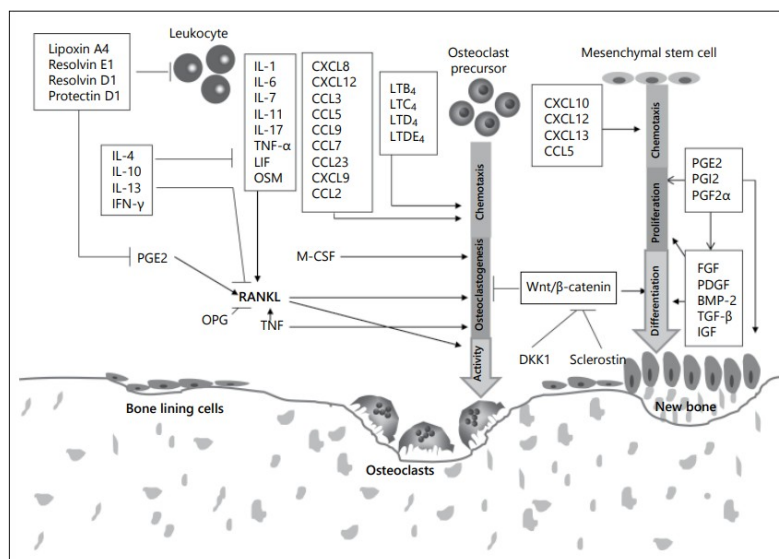
Regulasi osteoklast oleh osteoblast. Regulator utama osteoklastogenesis adalah osteoblas. Memang, pensinyalan RANKL/RANK bergantung pada interaksi sel-sel antara osteoblas dan prekursor osteoklas. Molekul kunci lain yang disekresikan oleh osteoblas yang mengganggu jalur RANKL adalah osteoprotegerin (OPG), sebuah reseptor pemikat untuk RANKL, yang memiliki peran osteoprotektif. Memang, OPG adalah protein yang disekresikan yang memiliki struktur RANK yang sama sehingga berikatan dengan RANKL menghindari interaksinya dengan RANK, dengan konsekuensi penghambatan osteoklastogenesis. Osteoblas memicu osteoklastogenesis juga dengan mengekspresikan M-CSF pada permukaan membrannya, yang berinteraksi dengan reseptornya c-Fms yang ada pada prekursor osteoklas sehingga menstimulasi proliferasi dan diferensiasi osteoklasnya.

Sitokin inflamasi dan osteoklastogenesis. Beberapa temuan telah menunjukkan keterlibatan beberapa sitokin inflamasi yang diproduksi oleh makrofag, seperti interleukin (IL)-1, TNFA dan IL-6, dalam diferensiasi dan fungsi osteoklas. Dengan demikian semakin mendukung hubungan erat antara tulang dan sistem kekebalan.

c) Fungsi Osteoklas

Setelah berdiferensiasi, osteoklas berinti banyak perlu menempel pada matriks tulang dan mempolarisasi untuk menyerap tulang. Memang, dua domain utama dapat diidentifikasi pada membran plasma osteoklas: domain basolateral dan apikal, yang juga berbeda untuk fungsinya. Dalam domain

apikal, adalah mungkin untuk mengidentifikasi spesialisasi membran lebih lanjut, yaitu *ruffled border*, yang ditandai dengan beberapa lipatan membran dan mewakili organ penyerap. Salah satu peristiwa paling awal dari aktivitas osteoklas adalah mendegradasi komponen anorganik dari matriks tulang, yaitu garam alkali dari mineral tulang hidroksiapatit. Hal ini dapat diperoleh dengan pelepasan proton ke daerah yang akan diserap, yang disebut lakuna resorpsi. (Rucci 2008)



Gambar 2.5. Stimulasi osteoklastogenesis, resorpsi tulang, dan *couple bone formation* (Xiao et al. 2016)

E. RUNX2

Secara umum, protein RUNX bertindak sebagai pusat pengorganisasian inti untuk modulator transkripsi dengan merekrut faktor pengaktif atau penekan untuk menargetkan promotor. Sementara protein RUNX adalah aktivator transkripsional yang lemah, mereka dapat berinteraksi dengan faktor lain untuk mempromosikan dan meningkatkan *multiple genes*. Sebaliknya, faktor RUNX cenderung bertindak sebagai represor. Sifat-sifat yang kompleks dan bergantung pada konteks dari faktor

RUNX memungkinkan mereka untuk mengintegrasikan beberapa jalur, menjadikannya pengendali utama yang penting dari proses seluler.

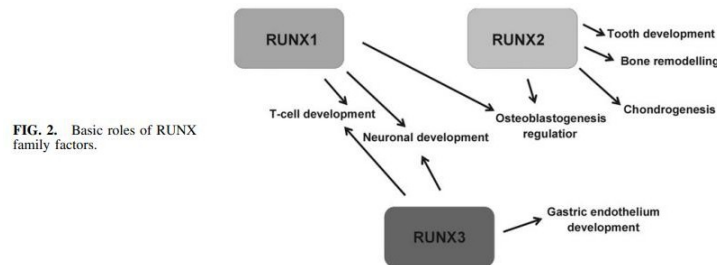


FIG. 2. Basic roles of RUNX family factors.

Gambar 2.6. Peran dasar *family* Faktor RUNX (Xiao et al. 2016)

Ada 3 gen pengkode RUNX, yaitu : RUNX1 memainkan peran kunci dalam pengembangan semua jenis sel hematopoietik, perkembangan saraf, dan pembentukan tulang. Gen RUNX1, yang awalnya bernama acute myeloid leukemia 1 (AML1) ditemukan pada translokasi kromosom t pada AML. RUNX2 memainkan fungsi penting dalam osteogenesis, pembentukan tulang rawan, migrasi sel, invasi tulang vaskular, dan pembentukan gigi. Haploinsufisiensi RUNX2 mendasari penyakit tulang hereditas cleidocranial dysplasia. RUNX3 sangat penting untuk pematangan limfosit CD8 + T, memiliki peran dalam perkembangan saraf dan mendukung pembentukan tulang dan tulang rawan. Selain itu, ia mengontrol sel endotel lambung (EC) dengan apoptosis. Gen RUNX1 memiliki sembilan ekson dan mungkin ada dalam 12 isoform, RUNX2 memiliki delapan ekson yang menghasilkan 12 isoform, sedangkan RUNX3 memiliki enam ekson dan hanya menghasilkan beberapa isoform Penting untuk dicatat bahwa semua isoform RUNX berisi situs pengikatan RUNX yang tersebar, mungkin memungkinkan pengaturan silang antara gen RUNX.(Wysokinski, Pawlowska, and Blasiak 2015)

Runt-related transcription factor-2 (RUNX2) adalah regulasi utama dalam diferensiasi osteoblas dan kondrosit, dan sebagai penanda ekspresi jaringan dan fungsi osteoblas. Secara *in vitro* dan *in vivo* melaporkan bahwa aktivitas osteogenik di *spinal stromal cells* menunjukkan peningkatan selama ekspresi RUNX2. RUNX2 juga merupakan komponen dari BMP dan TGF- β yang berperan dalam osteogenesis. RUNX2 adalah faktor transkripsi penting untuk pembentukan osteoblast dan penanda tahap awal diferensiasi osteoblast yang aktivitasnya dikontrol melalui interaksi protein – DNA atau protein – protein. (Xiao *et al.* 2016; Lestari *et al.* 2021)

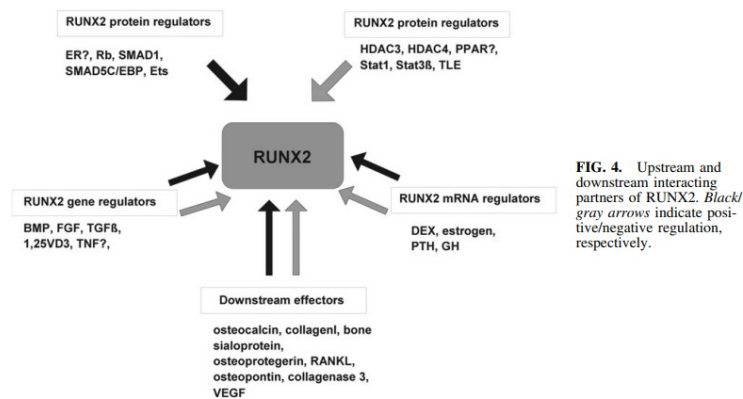
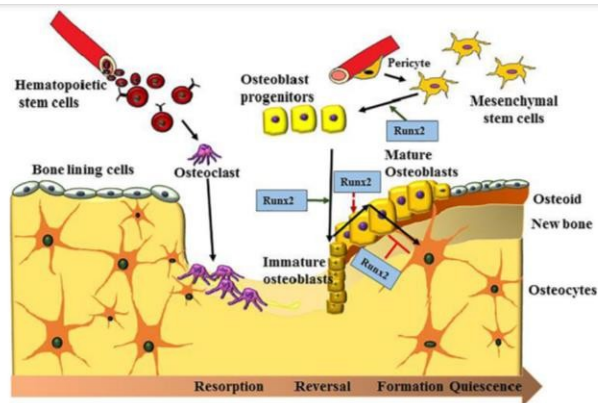


FIG. 4. Upstream and downstream interacting partners of RUNX2. *Black/gray arrows* indicate positive/negative regulation, respectively.

Gambar 2.7. Partner interaksi RUNX2 (Xiao et al. 2016)

Runt-related transcription factor-2 (RUNX2) adalah faktor transkripsi spesifik yang mengaktifkan dan meninisiasi diferensiasi tulang sel mesenkim menjadi osteoblast dan meregulasi maturasi osteoblast. Selama pergerakan gigi ortodonti, level RUNX2 pada area regangan lebih besar dibandingkan pada area tekanan. (Brauner *et al.* 2018)



Gambar 2.8 Peran RUNX2 dalam remodelling tulang.(Gomathi et al. 2020)

F. Kopi Arabika

Kopi (*Coffea sp*) adalah spesies tanaman berbentuk pohon dan termasuk dalam famili Rubiaceae dan genus *Coffea*. Tanaman kopi merupakan tanaman unggulan yang sudah dikembangkan dan juga menjadi salah satu komoditas unggulan di Indonesia. Secara umum, terdapat dua jenis kopi yang banyak dibudidayakan dan dijual di pasar, yaitu kopi arabika (*Coffea arabica*) dan robusta (*Coffea robusta*). Kopi memiliki keunggulan dan pasarnya masing-masing. Kopi robusta di Indonesia paling banyak diproduksi mencapai 87,1% dari total produksi kopi di Indonesia. Kopi di Indonesia diperdagangkan dalam bentuk biji kopi, kopi sangrai, kopi bubuk, kopi instan, dan bahan makanan lainnya yang mengandung kopi.(Sa'diah and Maulidahayati 2016)

1. Gambaran Taksonomi Kopi Arabika

Tanaman kopi arabika tumbuh rimbun dan membentuk pohon perdu kecil. Memiliki percabangan yang lentur serta berdaun tipis. Daun kopi berwarna hijau mengkilap yang tumbuh berpasangan dengan berlawanan arah. Bentuk daun tanaman kopi lonjong dengan tulang daun yang tegas. Bunga berwarna

putih yang beraroma wangi. Bunga tersebut muncul pada ketiak daunnya. Buah kopi tersusun dari kulit buah (epicarp), daging buah (mesocarp) disebut juga pulp, dan kulit tanduk (endocarp). Buah yang terbentuk akan matang selama 7–11 bulan. Pada umumnya buah kopi memiliki dua biji kopi. Biji kopi dibungkus kulit keras disebut kulit tanduk (parchment skin). Biji mempunyai alur pada bagian datarnya. Perakaran tanaman kopi arabika lebih dalam daripada kopi robusta. Sehingga kopi arabika lebih tahan kering dibandingkan dengan kopi robusta. Tanaman dapat berakar lebih dalam pada tanah normal, tetapi 90% dari perakaran tanaman kopi berada pada lapisan tanah di atas 30 cm.

Taksonomi Kopi Arabika:

- Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
- Subkingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
- Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
- Kelas : Magnoliopsida (Tumbuhan berkeping dua/dikotil)
- Sub kelas : Asteridae
- Ordo : Rubiales
- Famili : Rubiaceae (suku kopi-kopian)
- Genus : Coffea
- Spesies : Coffea arabica L.

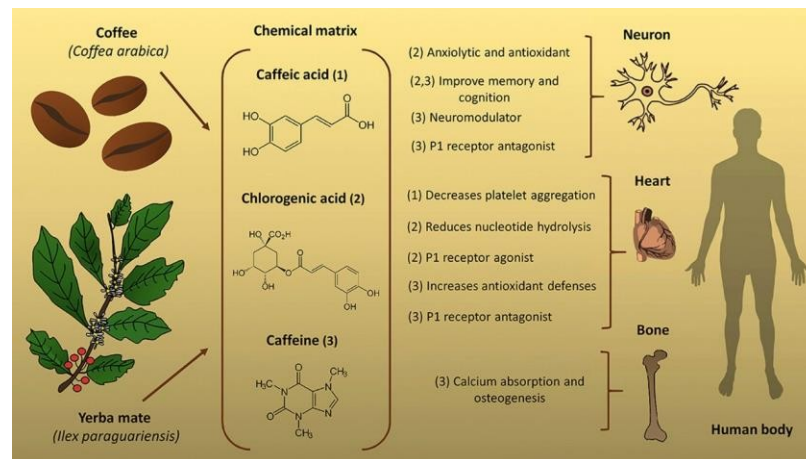
Kopi arabika (*Coffea arabica* L.) telah banyak digunakan sebagai obat tradisional dalam pengobatan antiselulit, antihiperlipidemia, dan antiinflamasi. Kopi arabika (*Coffea arabica* L.) diisolasi menggunakan metode ekstraksi maserasi untuk mendapatkan metabolit sekunder yang dikandung oleh kopi arabika. Pelarut yang biasa digunakan untuk melakukan ekstraksi adalah pelarut etanol 70% dan etanol 96%. Beberapa konstituen yang diekstraksi dari kopi

arabika adalah flavonoid, tannin, saponin ,triterpenoid, asam klorogenat, dan kafein. Beberapa metabolit ini memiliki aktivitas spesifik sebagai antihyperglisemik, antiselulit, antiinflamasi, dan antioksidan.(Muharam 2022)

2. Kandungan Kopi Arabika

Kopi arabika mengandung campuran kompleks bahan kimia yang menyediakan sejumlah besar asam klorogenat dan kafein. Cafestol dan kahweol adalah diterpen dan dikaitkan dengan sifat kopi yang meningkatkan kolesterol. Selain itu, kopi juga mengandung ratusan senyawa nutrisi seperti karbohidrat, lipid, protein, vitamin, mineral, alkaloid, dan senyawa fenolik. Kafein bersifat alkaloid dan nama kimianya adalah 1,3,7-trimethylxanthine. Dalam berbagai fungsi fisiologis, ia bertindak sebagai antagonis nonselektif terhadap reseptor adenosin. Kafein adalah salah satu obat perangsang psikoaktif yang paling banyak digunakan di seluruh dunia. Banyak manfaat kesehatan dari asam klorogenat, asam klorogenat memainkan peran penting dalam pencegahan berbagai penyakit terkait stress oksidatif. Asam klorogenat adalah senyawa kimia teresterifikasi yang ditemukan dalam kopi. Asam klorogenat memainkan peran penting dalam mengatur glukosa dan metabolisme lipid dan gangguan serupa lainnya, seperti diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, kelebihan berat badan dan obesitas, kanker, dan penyakit hati berlemak (steatosis hati). Selain itu, juga bersifat antidiabetes, antiinflamasi, antikarsinogenik, dan antiobesitas serta berpotensi memberikan banyak manfaat kesehatan. Lipid kopi (kahweol dan cafestol) mengandung lipid kopi bernama kahweol dan cafestol. Kahweol dan cafestol adalah diterpen (senyawa larut lemak) yang memiliki sifat

antikarsinogenik. Ia juga bekerja melawan aktivitas aflatoksin B1 (AFB1) pada manusia. Ini meningkatkan kadar kolesterol dalam darah manusia ketika dikonsumsi.(Muharam 2022)



Gambar 2.9. Kandungan bioaktif kopi dan perannya dalam tubuh (Alasmari and Zeid 2020)

3. Aktivitas Farmakologi Kopi Arabika

Tanaman kopi arabika memiliki beberapa aktivitas. Pada daun telah dilakukan penelitian bahwa daun kopi arabika memiliki aktivitas antiinflamasi serta memiliki aktivitas antioksidan. Daun kopi arabika memiliki kandungan senyawa flavonoid dimana senyawa flavonoid ini memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi.

Flavanoid dalam daun kopi arabika juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Selain daun, bagian yang sering digunakan dalam pemanfaatan kopiarabika yaitu biji kopinya. Biji kopi arabika memiliki beberapa aktivitas di antaranya sebagai antihiperlikemik, antiselulit, dan antihiperurisemia. Biji kopiarabika mengandung senyawa polifenol yaitu asam klorogenat dimana senyawa tersebut dapat menurunkan kadar glukosa dalam dan asam klorogenat jugamemiliki aktivitas menghambat enzim xanthin yang mengakibatkan kadar

asamurat menurut. Biji kopi mengandung golongan alkaloid seperti kafein, kafein memiliki aktivitas sebagai antiselulit dengan mengurangi lipogenesis dan meningkatkan lipolysis.

Tabel 2.2. Aktivitas Farmakologi Kopi Arabika. (Muharam 2022)

Bagian Tanaman	Aplikasi	Referensi
Daun	Antiinflamasi	(Wenas <i>et al.</i> , 2020)
	Antioksidan	(Puspitasari <i>et al.</i> , 2017)
Biji Kopi	Antihiperlikemik	(Hamdani & Nurman, 2020)
	Antiselulit	(Chandra & Fitria, 2019)
	Hiperurisemia	(Dewajanti <i>et al.</i> , 2019)

Beberapa produk sampingan atau limbah yang didapatkan dalam proses pengolahan kopi ternyata memiliki aktivitas seperti antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, anticellulite, dan sunscreen. Husk atau disebut cascara merupakan limbah kulit kopi yang dikeringkan adapun kandungan dari husk diantaranya asam klorogenat, cafein, dan tanin yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Pulp atau kulit daging & buah mengandung senyawa fenolik yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba.

Silver skin atau kulit ari biji kopi mengandung senyawa Polyfenol, asam klorogenat, dan kafein yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antimikroba, serta anticellulite. Ampas kopi memiliki kandungan kafein, senyawa fenolik yaitu asam klorogenat yang memiliki aktivitas antiinflamasi, antimikroba dan bisa diaplikasikan sebagai sunscreen.(Muharam 2022)

Tabel 2.3. Produk Sampingan Kopi dan Aktivasnya. (Muharam 2022)

Bagian tanaman	Aktivitas	Referensi
Husk (cascara kulit kopi yang dikeringkan)	Antioksidan	(Blinová <i>et al.</i> , 2017)
Pulp (daging kulit & daging buah)	Antioksidan	(Ameca <i>et al.</i> , 2018)
	Antimikroba	(Duangjai <i>et al.</i> , 2016)
	Anti-inflamasi	(Magoni <i>et al.</i> , 2018)
Silver <i>Skin</i> (kulit ari biji kopi)	Antioksidan	(Puga <i>et al.</i> , 2017)
	Antimikroba	(Iriundo-Dehond <i>et al.</i> , 2016)
	Anticellulite	(Rodrigues <i>et al.</i> , 2016)
Ampas Bubuk Kopi	Anti-inflamasi	(Campos-Vega <i>et al.</i> , 2015)
	<i>Sunscreen</i>	(Marto <i>et al.</i> , 2016)
	Antimikroba	(Ribeiro <i>et al.</i> , 2013)

4. Formulasi Bentuk Sediaan Kopi Arabika

Kopi arabika dapat diformulasikan dalam beberapa bentuk sediaan farmasi. Bentuk sediaan tersebut di antaranya sediaan gel, sediaan krim, sediaan lipbalm, sediaan body splash, dan nanopartikel gel. Selain bentuk topikal sediaan syrup, granul effervescent, dan tablet hisap. (Muharam 2022; Chandra and Fitria 2019)

G. Pengaruh Kopi terhadap Pergerakan Gigi

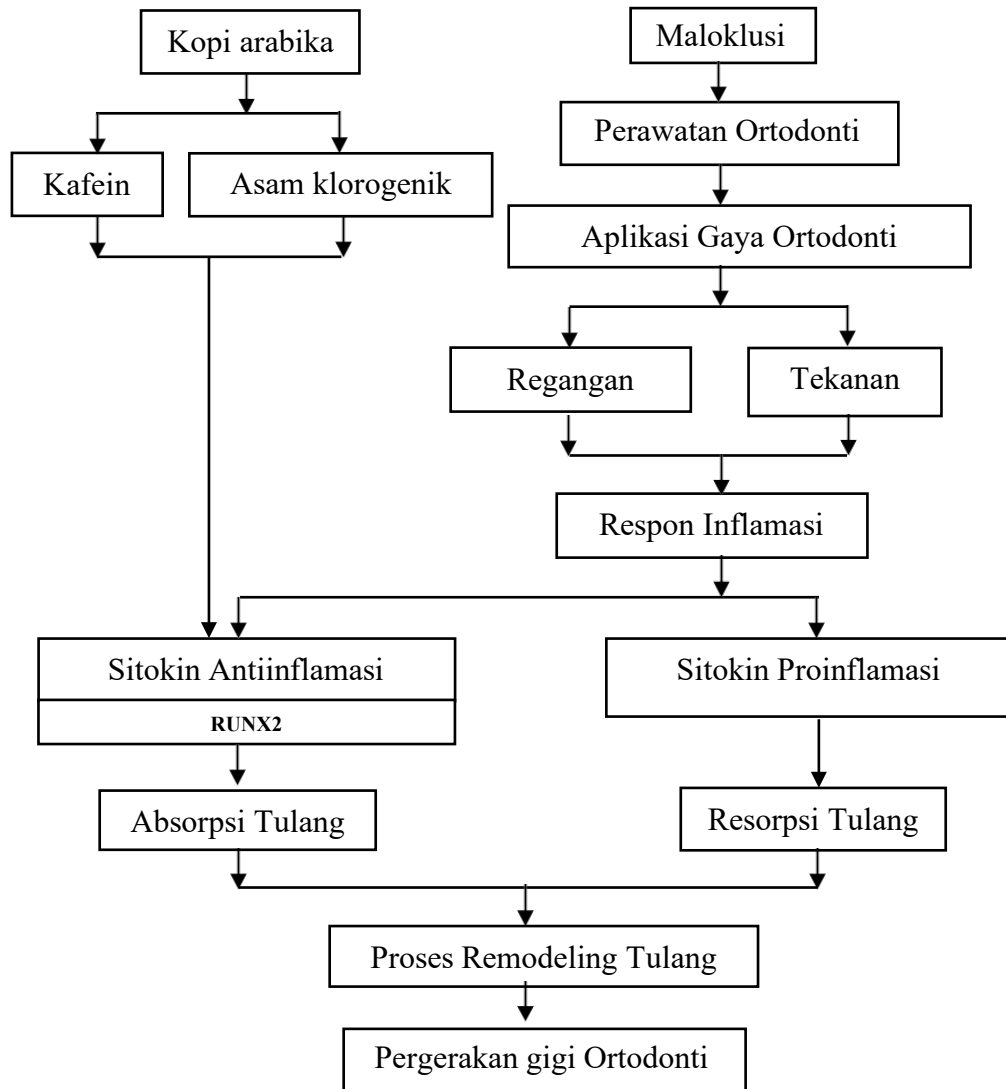
Pemberian ekstrak beku kering kopi Robusta pada hari ke-15 menunjukkan terjadi peningkatan ekspresi osteokalsin pada osteoblas pada daerah tekanan maupun daerah tarikan dan osteokalsin pada daerah tarikan lebih besar daripada daerah tekanan. Aktivitas antioksidan penting dalam merangsang aktivitas osteoblastik melalui reseptor spesifik, sehingga osteocalcin yang dihasilkan juga meningkat.

Pemberian ekstrak kopi robusta dapat dijadikan alternatif untuk mempercepat proses remodeling tulang dan pergerakan gigi ortodonti sehingga dapat mempercepat perawatan ortodonti.(Herniyati 2017)

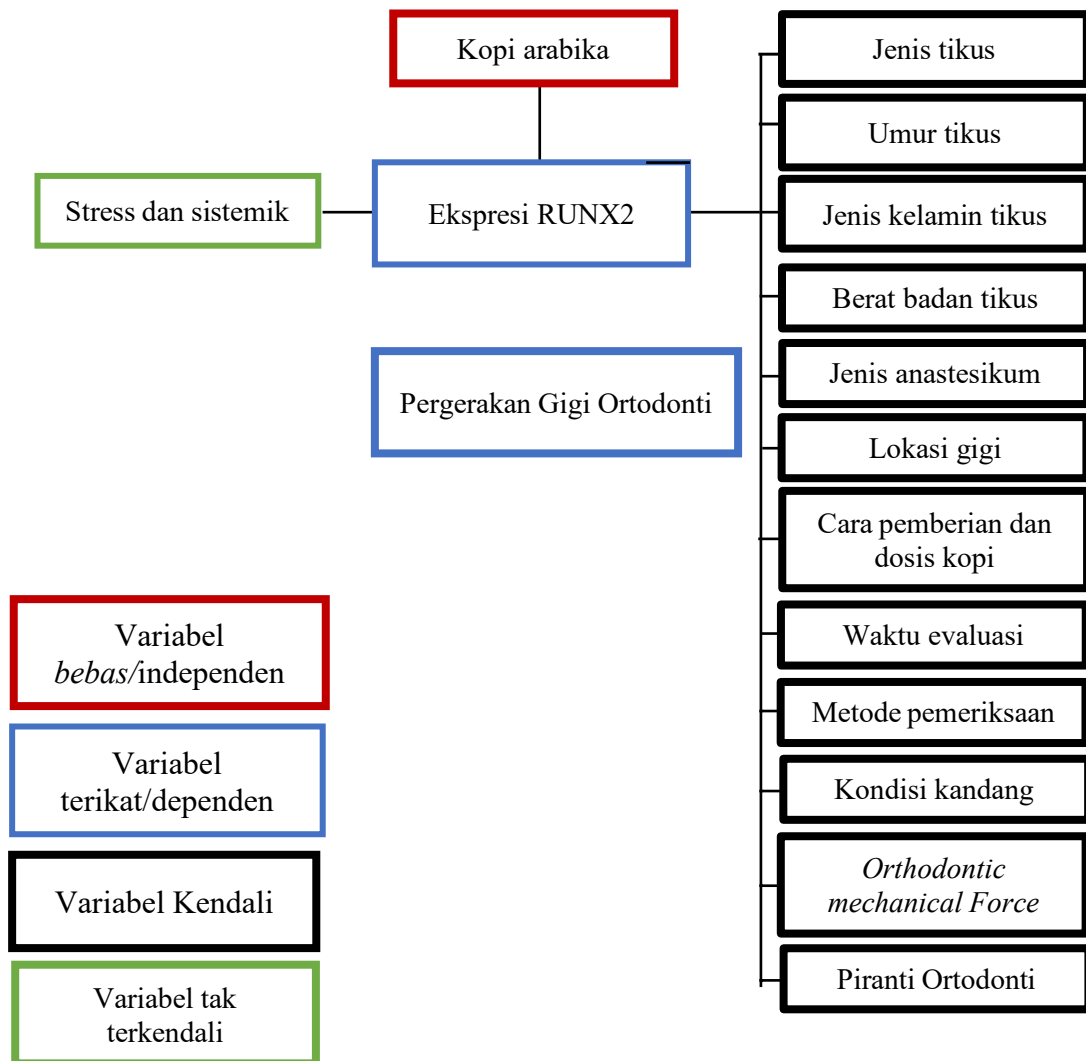
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

A. Kerangka Teori



B. Kerangka Konsep



C. Hipotesis

1. Terdapat perbedaan ekspresi RUNX2 setelah pemberian kopi arabika (*coffea arabica L.*) dalam proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti.
2. Terdapat perbedaan lama pemberian kopi arabika (*coffea arabica L.*) terhadap ekspresi RUNX2 dalam proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti.