

DISERTASI

**ANALISIS PENGARUH KAFEIN DAN ETANOL TERHADAP EKSPRESI
INTERLEUKIN-1 (IL-1), RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR
FACTOR $\kappa\beta$ (RANK), OSTEOPROTEGERIN (OPG) DAN
TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β (TGF- β) SERTA
PERGERAKAN GIGI SELAMA PERAWATAN ORTODONTI**

*EFFECT ANALYSIS OF CAFFEINE AND ETHANOL ON INTERLEUKIN-1 (IL-1) ,
RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR $\kappa\beta$ (RANK), OSTEOPROTEGERIN
(OPG) AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β (TGF- β) EXPRESSION AND
TOOTH MOVEMENT DURING ORTHODONTIC TREATMENT*



**Ardiansyah S. Pawinru
C013202038**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

DISERTASI

**ANALISIS PENGARUH KAFEIN DAN ETANOL TERHADAP EKSPRESI *INTERLEUKIN-1 (IL-1)*,
RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR κ B (RANK), *OSTEOPROTEGERIN (OPG)* DAN
TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β (TGF- β) SERTA PERGERAKAN GIGI SELAMA
PERAWATAN ORTODONTI**

Disusun dan diajukan oleh

Ardiansyah S. Pawinru
C013202038

Telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Ujian dalam rangka penyelesaian studi
program Studi Doctor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 9 Oktober 2024.

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Promotor



Prof. Dr. drg. Muh Harun Achmad, M.Kes., Sp.KGA., Subsp KKA (K)
NIP. 197105232002121002

Co Promotor



Dr. drg. Eka Erwansyah, M.Kes., Sp.Ort., Sub.Sp.DDTK(K)
NIP. 197012282000121002

Co Promotor



Prof. dr. Sitti Wahyuni M, Ph.D., Sp.ParK
NIP. 196612191996032001

Ketua Program Studi
Ilmu Kedokteran



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031198021001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD, K-GH, SpGK, FINASIM
NIP. 196805301996032001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp. (0411) 586010, (0411) 586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ardiansyah S Pawinru
NIM : C013202038
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

ANALISIS PENGARUH KAFEIN DAN ETANOL TERHADAP EKSPRESI *INTERLEUKIN-1 (IL-1)*, *RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR KB (RANK)*, *OSTEOPROTEGERIN (OPG)* DAN *TRANSFORMING GROWTH FACTOR- B (TGF- B)* SERTA PERGERAKAN GIGI SELAMA PERAWATAN ORTODONTI

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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

Makassar, 30 September 2024

Yang menyatakan,



Ardiansyah S Pawinru

PRAKATA

Alhamdulillah telah sampai pada tahap ini, Puja-puji dan syukur setinggi-tingginya penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, Sang Sutradara kehidupan. Sholawat dan salam tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, tauladan bagi umat manusia. Penyusunan disertasi dengan judul “Analisis Pengaruh Kafein Dan Etanol Terhadap Ekspresi *Interleukin-1* (IL-1), *Receptor Activator Of Nuclear Factor K β* (RANK), *Osteoprotegerin* (OPG) Dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) serta Pergerakan Gigi Selama Perawatan Ortodonti” akhirnya dapat terselesaikan dengan baik dan lancar. Penulis menyadari sepenuhnya disertasi ini dapat diselesaikan berkat bantuan, bimbingan, arahan, saran, koreksi dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis ingin menghanturkan salam takzim dan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. drg. Harun Achmad, Sp.KGA.,Subsp.,KKAK (K) selaku promotor yang senantiasa memotivasi, membimbing, mendorong dan meluangkan waktu di tengah kesibukan bagi penulis sejak awal penelitian ini hingga pada akhir penulisan disertasi ini.
2. Prof. dr. Sitti Wahyuni, Ph.D.,Sp.Par (K) selaku ko-promotor dengan penuh kesabaran memberi semangat, motivasi, ide-ide, serta saran cara penyusunan penulisan hingga selesainya disertasi ini.
3. Dr. drg. Eka Erwansyah, M.Kes.,Sp.Ort.,Subsp DDTK (K) selaku ko-promotor dengan penuh perhatian dan penuh kesabaran memberi semangat, motivasi, ide-ide, dan membantu sejak awal penelitian hingga selesainya disertasi ini.
4. Prof. Dr. drg. Ida Bagus Narmada, Sp.Ort, Subsp DDTK (K) selaku penguji eksternal yang selalu meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan masukan, saran-saran dan nasehat yang sangat berguna bagi penyempurnaan disertasi ini.
5. Prof. Dr. drg. Rasmidar Samad, MS, Prof. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, SP.GK(K), Dr. drg Eddy Heriyanto Habar,Sp.Ort.,Subsp DDPK(K)

selaku penguji yang berkompeten dibidangnya yang tidak lelah memberikan masukan, saran-saran dan nasehat yang sangat berguna bagi penyempurnaan disertasi ini.

6. Terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, SpGK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran atas dukungan selama proses pendidikan.
7. Terima kasih kepada Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes beserta staf Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran atas bantuannya selama proses pendidikan ini.
8. Terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Gigi periode 2019- 2023 Prof.drg. Muhammad Ruslin., M.Kes., Ph.D., Sp.B.M.M.,Subsp. Orthognat-D (K) dan drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin periode 2023-2027 atas dukungan dan support selama proses pendidikan ini.
9. Terimakasih kepada Orang tua tercinta, Ayah Alm. H. Sahabu Dg. Pawinru, dan terkhusus Ibu tersayang Hj Subaedah Dg Baji, yang telah berjuang dan berdoa sendiri mengantar anakda sampai pada tahap ini. Kedua Mertua saya H Zaenal Abidin dan Hj Ida yang terus memberikan dukungan moril, doa dan semangat untuk penulis untuk menyelesaikan penelitian dan pendidikan ini
10. Terima kasih terkhususnya kepada istri tercinta dr. Rahma Amelia, Sp.M dan keempat anak saya, Mario Maraja Pawinru, Gau Punggawa Pawinru, Sultan Batara Pawinru dan putri saya Batari Esa Pawinru, yang banyak kehilangan waktu bersama, namun tetap selalu memberikan dukungan, semangat, dan doa serta pengorbanan yang sangat besar dengan penuh kesabaran dan pengertiannya mendampingi penulis menyelesaikan penelitian dan pendidikan ini.
11. Terimakasih kepada semua dosen FKG unhas dan terkhusus departemen Ortodonti FKG UNHAS yang banyak memberikan masukan kepada penulis.
12. Terima kasih kepada Mahasiswa PPDGS Ortodonti Unhas yang sudah banyak membantu dalam proses penyempurnaan disertasi ini, terutama

Tim Penelitian yang kami sebut Tim Tinjauan Pustaka yang sudah memberikan support dalam menyelesaikan penelitian.

13. Ucapan terimakasih dan penghargaan juga disampaikan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sampaikan satu demi satu yang telah dengan tulus serta segenap hati membantu saya sejak awal hingga akhir terselesaikannya proses pendidikan dan penelitian ini.

Akhirnya *tiada gading yang tak retak, tiada ikan yang tak bertulang*, bahwa kesalahan dan kekurangan banyak yang terjadi dalam keseharian dan selama proses disertasi ini terjadi, karena itu penulis menghanturkan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak apabila terdapat kesalahan dalam penyusunan disertasi ini. Semoga disertasi ini dapat dijadikan panduan dan bermafaat bagi banyak orang

Makassar, 2024

Penulis,

Ardiansyah S Pawinru

ABSTRAK

Latar Belakang : Pemberian gaya ortodonti ditandai dengan adanya respon inflamasi, respon inflamasi karena adanya gaya ortodonti yang diberikan pada gigi menyebabkan terlepasnya sitokin pada ligamen periodontal. Penambahan kafein memiliki efek proinflamasi sehingga dapat meningkatkan pergerakan gigi ortodonti, sedangkan efek etanol pada alkohol dalam pergerakan gigi ortodonti melaporkan bahwa etanol menyebabkan ketidakseimbangan proses pembentukan tulang dan resorpsi yang secara langsung mempengaruhi aposisi tulang. **Tujuan** : Mengetahui pengaruh kafein, etanol serta kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi *Interleukin-1* (IL-1), *Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$* (RANK), *Osteoprotegerin* (OPG) dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) serta pergerakan gigi selama perawatan ortodonti. **Metode** : Jenis penelitian eksperimental laboratoris dan desain penelitian *post test only control group*. Sampel hewan coba dilakukan pada 30 tikus wistar yang dipasangkan *closed coil spring* kemudian dibagi menjadi empat kelompok, kelompok K1 (diberi gaya ortodonti), kelompok K2 (diberi gaya ortodonti dan kafein), kelompok K3 (diberi gaya ortodonti dan etanol), kelompok K4 (diberi gaya ortodonti dan kafein etanol) masing-masing selama 3 dan 7 hari. Dilakukan pengukuran pergerakan gigi pada hewan coba di hari ke 21, kemudian dimatikan, lalu dibuatkan preparat dan pemeriksaan Immunohistokimia (IHC) untuk menghitung ekspresi RANKL, kemudian analisis data menggunakan uji *independent t* dan uji *one way anova*. **Hasil** : Pada kelompok pemberian kafein menunjukkan ada perbedaan yang signifikan ekspresi IL-1 dan OPG pada hari ke-3 ($p < 0.05$), sedangkan pada hari ke-7 menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada ekspresi IL-1, OPG dan TGF- β ($p < 0.05$). Kelompok pemberian ethanol menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada ekspresi IL-1 dan TGF- β pada hari ke-3 ($p < 0.05$), sedangkan pada hari ke-7 menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada ekspresi IL-1, OPG dan TGF- β ($p < 0.05$). Kelompok pemberian kombinasi kafein ethanol menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada ekspresi IL-1, RANK, OPG, dan TGF- β pada hari ke-3 dan hari ke-7 ($p < 0.05$). Serta terdapat perbedaan signifikan pergerakan jarak gigi pada perbandingan kelompok K1 dan K4 dengan kecenderungan pergerakan gigi yang semakin kecil pada kelompok K4. **Kesimpulan** : Kafein memberikan pengaruh paling signifikan terhadap biomarker yang terkait dengan peningkatan osteoklas. Etanol memberikan pengaruh signifikan pada ekspresi biomarker yang berpengaruh pada peningkatan osteoblas yang mempercepat aposisi dan memperlambat pergerakan gigi. Kombinasi kafein dan etanol memberikan pengaruh signifikan pada semua ekspresi biomarker sehingga terjadi peningkatan produksi osteoblast yang mempercepat aposisi dan memperlambat pergerakan gigi. Pada pergerakan gigi, pemberian kafein menghasilkan pergerakan gigi yang lebih besar sementara pada pemberian etanol menghasilkan pergerakan gigi yang kecil terlebih pada pemberian kafein dan etanol. **Kata Kunci** : Kafein, etanol, remodeling tulang alveolar, pergerakan gigi ortodonti, *Interleukin-1* (IL-1), *Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$* (RANK), *Osteoprotegerin* (OPG) dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β).

ABSTRACT

Background: An inflammatory response is exerted after applying orthodontic force, causing the release of cytokines in the periodontal ligament. The addition of caffeine has a pro-inflammatory effect so that it can increase orthodontic tooth movement. In contrast, the effect of ethanol on alcohol in orthodontic tooth movement reports that ethanol causes an imbalance in bone formation and resorption processes, directly affecting bone apposition.

Objective: To determine the effect of caffeine, ethanol, or a combination of caffeine and ethanol on the expression of Interleukin-1 (IL-1), Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$ (RANK), Osteoprotegerin (OPG) and Transforming Growth Factor- β (TGF- β) and tooth movement during orthodontic treatment.

Method: This research is a laboratory experimental research type with a post-test-only control group research design. Experimental animal samples were carried out on 30 Wistar rats fitted with closed coil springs and then divided into four groups: group K1 (given orthodontic force), group K2 (given orthodontic force and caffeine), group K3 (given orthodontic force and ethanol), group K4 (given orthodontic force and caffeine ethanol) for 3 and 7 days, respectively. The experimental animals were measured on the 21st day of tooth movement and euthanized. Microscope slides were made with immunohistochemical (IHC) staining to calculate RANKL expression, and the data was then analyzed using the Independent T-test and One-way ANOVA test.

Results: The caffeine administration group showed a significant difference in the expression of IL-1 and OPG on day 3 ($p < 0.05$). In contrast, on day 7, there was a significant difference in the expression of IL-1, OPG, and TGF- β ($p < 0.05$). The group given ethanol showed a significant difference in the expression of IL-1 and TGF- β on day 3 ($p < 0.05$), while on day 7, there was a significant difference in the expression of IL-1, OPG, and TGF- β ($p < 0.05$). The group given the caffeine-ethanol combination showed significant differences in IL-1, RANK, OPG, and TGF- β expression on days three and 7 ($p < 0.05$). There is a significant difference in tooth distance movement between groups K1 and K4, with a tendency for tooth movement to be smaller in group K4.

Conclusion: Caffeine gives most significant effect on biomarkers related with increased osteoclasts. Ethanol has significant effect on expression of biomarkers that increase in osteoblasts to accelerate apposition and slow tooth movement. Combination of caffeine and ethanol have significant effect on all biomarker expressions, leading to increase in osteoblast synthesis that slows tooth movement and accelerates apposition. Administration of caffeine causes greater tooth movement, whereas ethanol, especially when combined with caffeine, causes teeth to move more slowly.

Keywords: Caffeine, ethanol, alveolar bone remodeling, orthodontic tooth movement, Interleukin-1 (IL-1), Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$ (RANK), Osteoprotegerin (OPG) and Transforming Growth Factor- β (TGF- β).

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAAN DISERTASI.....	iii
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan Umum.....	7
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.4.1 Manfaat Ilmiah	8
1.4.2 Manfaat Praktis.....	8

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Perawatan Ortodonti.....	9
2.1.1 Alat Ortodonti.....	9
2.2 Aplikasi Gaya Ortodonti	9
2.2.1 Jenis Pergerakan Gigi	10
2.2.2 Jenis Gaya.....	10
2.2.3 Besar Gaya.....	14
2.3 Biomekanika Pergerakan Gigi	14
2.3.1 Tekanan.....	15
2.3.2 Regangan	16
2.3.3 Fase Pergerakan	19
2.4 Remodelling Tulang	19
2.4.1 Teori Bien (<i>Blood Flow Theory</i>).....	20
2.4.2 Teori Piezoelectric	21
2.4.3 <i>Pressure-tension theory</i>	23
2.4.4 Histologi Remodeling.....	23
2.4.5 Resorpsi	25
2.4.6 Aposisi	26
2.5 Prekursor Tulang	27
2.5.1 Sel Osteoklas	27
2.5.2 Sel Osteoblas	27
2.6 Respon Seluler Pergerakan Gigi Ortodonti.	28
2.6.1 <i>Interleukin – 1 (IL-1)</i>	28
2.6.2 <i>Receptor Activator of Nuclear Factor κB (RANK)</i>	30
2.6.3 <i>Osteoprotegerin (OPG)</i>	30
2.6.4 <i>Transforming Growth Factor – β (TGF – β)</i>	32
2.7 Kafein.....	33

2.7.1	Definisi Kafein.....	33
2.7.2	Jenis Kopi.....	34
2.7.3	Efek Konsumsi Kafein	35
2.7.4	Efek Kafein Terhadap Pergerakan Gigi Ortodonti.....	37
2.7.5	Kopi Arabika (<i>Coffee Arabica</i>).....	37
2.7.5.1	Gambaran dan Toksonomi Kopi Arabica	37
2.7.5.2	Kandungan Kopi Arabica	38
2.7.5.3	Aktivitas Farmakologi Kopi Arabica	39
2.8	Etanol.....	40
2.8.1	Definisi Etanol.....	40
2.8.2	Kandungan Etanol	41
2.8.3	Efek Konsumsi Etanol	42
2.8.4	Efek Etanol Terhadap Pergerakan Gigi Ortodonti.....	43
2.9	Tabel Sintesis Penelitian.....	45

BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL, DAN HIPOTESIS

3.1	Kerangka Teori	48
3.2	Kerangka Konsep	49
3.3	Identifikasi Variabel Penelitian.....	51
3.3.1	Variabel Bebas/Independen.....	51
3.3.2	Variabel Terikat/ Dependen	51
3.3.3	Variabel Kendali	51
3.4	Definisi Operasional.....	51
3.5	Hipotesis Penelitian.....	53

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	54
4.2	Waktu dan Lokasi Penelitian	54
4.2.1	Waktu Penelitian	54
4.2.2	Lokasi Penelitian	54
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	54
4.3.1	Populasi Penelitian.....	54
4.3.2	Sampel Penelitian	55
4.4	Bahan dan Alat Penelitian	56
4.4.1	Bahan Penelitian	56
4.4.2	Alat Penelitian	57
4.5	Prosedur Penelitian	58
4.5.1	Persetujuan Etik	58
4.5.2	Persiapan dan Pembagian Kelompok Perlakuan Hewan Coba	58
4.5.3	Persiapan Kafein	59
4.5.4	Perhitungan Kebutuhan Etanol Hewan Coba	59
4.5.5	Cara Kerja Penelitian	60
4.6	Analisis Data	65
4.7	Alur Penelitian.....	66

BAB V HASIL PENELITIAN

5.1	Uji Normalitas dan Uji statistik ekspresi IL-1, Rank, OPG dan TGF- β .	67
5.2	Gambaran imonuhistokimia pengaruh kafein terhadap <i>Interleukin-1(IL-1)</i> , <i>Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$</i> (RANK), <i>Osteoprotegerin</i> (OPG) dan <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β) selama pergerakan gigi ortodonti	69
5.2.1	Pengaruh kafein terhadap ekspresi <i>Interleukin-1(IL-1)</i> , <i>Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$</i> (RANK), <i>Osteoprotegerin</i> (OPG) dan <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β) selama pergerakan gigi ortodonti	71
5.3	Gambaran imonuhistokimia pengaruh etanol terhadap <i>Interleukin-1(IL-1)</i> , <i>Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$</i> (RANK), <i>Osteoprotegerin</i> (OPG) dan <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β) selama pergerakan gigi ortodonti	72
5.3.1	Pengaruh etanol terhadap ekspresi <i>Interleukin-1(IL-1)</i> , <i>Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$</i> (RANK), <i>Osteoprotegerin</i> (OPG) dan <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β) selama pergerakan gigi ortodonti	74
5.4	Gambaran imonuhistokimia pengaruh kombinasi kafein dan etanol terhadap <i>Interleukin-1(IL-1)</i> , <i>Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$</i> (RANK), <i>Osteoprotegerin</i> (OPG) dan <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β) selama pergerakan gigi ortodonti	75
5.4.1	Pengaruh kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi <i>Interleukin-1(IL-1)</i> , <i>Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$</i> (RANK), <i>Osteoprotegerin</i> (OPG) dan <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β) selama pergerakan gigi ortodonti	77
5.5	Perbandingan Pengaruh kafein (K2), Etanol (K3) dan Kombinasi Kafein dan Etanol (K4) terhadap ekspresi <i>Interleukin-1(IL-1)</i> , <i>Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$</i> (RANK), <i>Osteoprotegerin</i> (OPG) dan <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β).....	78
5.6	Pengaruh kafein, etanol, serta kombinasi kafein dan etanol terhadap pergerakan gigi selama perawatan ortodonti.....	82

BAB IV PEMBAHASAN

6.1	Pengaruh Kafein, Etanol, Kombinasi Kafein Dan Etanol Terhadap Ekspresi Interleukin- 1 (IL-1).....	84
6.1.1	Pengaruh kafein terhadap ekspresi Interleukin-1(IL-1)	84
6.1.2	Pengaruh etanol terhadap ekspresi Interleukin (IL-1).....	85
6.1.3	Pengaruh kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi Interleukin (IL-1).....	86
6.2	Pengaruh Kafein, Etanol, Kombinasi Kafein dan Etanol Terhadap Ekspresi Receptor activator of nuclear factor- κB -ligand (RANK).	87
6.2.1	Pengaruh kafein terhadap ekspresi Receptor activator of nuclear factor- κB -ligand (RANK).....	87
6.2.2	Pengaruh etanol terhadap ekspresi Receptor activator of nuclear factor- κB -ligand (RANK).....	89
6.2.3	Pengaruh kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi Receptor activator of nuclear factor- κB -ligand (RANK).	89

6.3	Pengaruh Kafein, Etanol, Kombinasi Kafein dan Etanol Terhadap Ekspresi Osteoprotegerin (OPG).....	90
6.3.1	Pengaruh kafein terhadap ekspresi Osteoprotegerin (OPG)...	90
6.3.2	Pengaruh etanol terhadap ekspresi Osteoprotegerin (OPG) ..	92
6.3.3	Pengaruh kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi Osteoprotegerin (OPG).....	93
6.4	Pengaruh Kafein, Etanol, Kombinasi Kafein dan Etanol Terhadap Ekspresi Transforming Growth Factor Beta (TGF- β).....	93
6.4.1	Pengaruh kafein terhadap ekspresi <i>Transforming Growth Factor Beta</i> (TGF- β)	93
6.4.2	Pengaruh etanol terhadap ekspresi <i>Transforming Growth Factor Beta</i> (TGF- β)	94
6.4.3	Pengaruh kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi <i>Transforming Growth Factor Beta</i> (TGF- β)	96
6.5	Perbandingan Pengaruh Kafein (K2), Etanol (K3) dan Kombinasi Kafein dan Etanol (K4) terhadap ekspresi <i>Interleukin-1(IL-1)</i> , <i>Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$</i> (RANK), <i>Osteoprotegerin</i> (OPG) dan <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β).....	97
6.5.1	Perbandingan pengaruh kafein, etanol, serta kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi <i>Interleukin-1</i> (IL-1)	97
6.5.2	Perbandingan pengaruh kafein, etanol, serta kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi <i>Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$</i> (RANK)	99
6.5.3	Perbandingan pengaruh kafein, etanol, serta kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi <i>Osteoprotegerin</i> (OPG)	101
6.5.4	Perbandingan pengaruh kafein, etanol, serta kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β)	102
6.6	Perbandingan Pergerakan (Jarak) Gigi Antar Kelompok Perlakuan ...	104
6.7	Resume Penelitian.....	106

BAB VII PENUTUP

7.1	Kesimpulan	107
7.2	Keterbatasan Penelitian.....	107
7.3	Saran	108

DAFTAR PUSTAKA	109
LAMPIRAN GAMBARAN PENELITIAN.....	122
LAMPIRAN GAMBARAN IMUNOHISTOKIMIA PENELITIAN	126

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Tabel besar gaya untuk pergerakan gigi ortodonti.
Tabel 2.2	Respon fisiologis terhadap tekanan yang diberikan pada gigi
Tabel 2.3	Kesimpulan Tahap Pergerakan Gigi
Tabel 2.4	Data kafein berdasarkan jenis minuman
Tabel 4.1	Pengelompokkan hewan coba, jenis perlakuan, jumlah dan durasi intervensi.
Tabel 5.1	Jumlah Rerata ekspresi IL-1, Rank, OPG dan TGF- β berdasarkan waktu pengamatan
Tabel 5.2	Pengaruh kafein terhadap ekspresi IL-1, RANK, OPG, dan TGF- β
Tabel 5.3	Pengaruh etanol terhadap ekspresi IL-1, RANK, OPG, dan TGF- β
Tabel 5.4	Pengaruh kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi IL-1, RANK, OPG, dan TGF- β
Tabel 5.5	Perbandingan Ekspresi IL-1 pada tiap kelompok berdasarkan waktu pengamatan
Tabel 5.6	Perbandingan Ekspresi RANK pada tiap kelompok berdasarkan waktu pengamatan
Tabel 5.7	Perbandingan Ekspresi OPG pada tiap kelompok berdasarkan waktu pengamatan
Tabel 5.8	Perbandingan Ekspresi TGF- β pada tiap kelompok berdasarkan waktu pengamatan
Tabel 5.9	Perbandingan Pergerakan (Jarak) gigi antar kelompok perlakuan

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 2.1** Diagram representasi gaya ortodonti. (A) Gaya *Continue* (B) Gaya *Interrupted* (C) Gaya *Intermittent*
- Gambar 2.2** Respon jaringan periodontal terhadap tekanan ortodonti.
- Gambar 2.3** Perubahan yang mengikuti aplikasi gaya ortodonti yang ringan
- Gambar 2.4** Model Ilustri Permukaan Tulang dalam arah yang berlawanan dengan arah perpindahan oleh pertumbuhan struktur di dekatnya menciptakan situasi saat dinding dibangun kembali untuk memindahkan ke belakang pada saat yang sama.
- Gambar 2.5** Fase pergerakan gigi diinduksi pergerakan gigi ortodonti.
- Gambar 2.6** Piezoelectric.
- Gambar 2.7** Fenomena biologis pada pergerakan gigi secara ortodonti menurut teori *piezoelectric*.
- Gambar 2.8** Bentuk *scalloped* yang diamati pada gambar
- Gambar 2.9** A. Bone Remodelling, B. Respon sitokin karena adanya inflamasi ligamentu mperiodontal menyebabkan perubahan aliran darah akibat tekanan pada ligamen periodontal.
- Gambar 2.10** Resorpsi akar pada daerah tekanan.
- Gambar 2.11** Struktur Kimia Kafein 1,3,7 – methylxanthine.
- Gambar 4.1** Alat fiksasi yang dibuat khusus untuk intervensi ortodonti pada tikus.
- Gambar 5.1** Gambaran immunohistokimia ekspresi IL-1, RANK, OPG, dan TGF-B terhadap pengaruh kafein hari ke-3 pada area tekanan dengan pembesaran 400x. Gambar kotak hitam menunjukkan letak dan jumlah biomarker dengan teknik imunohistokimia (IHC).
- Gambar 5.2** Gambaran imunohistokimia ekspresi IL-1, RANK, OPG, dan TGF-B terhadap pengaruh kafein hari ke-7 pada area tekanan dengan pembesaran 400x. Gambar kotak hitam menunjukkan letak dan jumlah biomarker dengan teknik imunohistokimia (IHC).
- Gambar 5.3** Gambaran immunohistokimia terhadap pengaruh etanol terhadap ekspresi IL-1, RANK, OPG, dan TGF-B hari ke-3 pada area tekanan dengan pembesaran 400x. Gambar kotak hitam menunjukkan letak dan jumlah biomarker dengan teknik imunohistokimia (IHC).
- Gambar 5.4** Gambaran immunohistokimia terhadap pengaruh etanol terhadap ekspresi IL-1, RANK, OPG, dan TGF-B hari ke-7 pada area tekanan dengan pembesaran 400x. Gambar kotak hitam menunjukkan letak dan jumlah biomarker dengan teknik imunohistokimia (IHC).

Gambar 5.5

Gambaran immunohistokimia terhadap pengaruh kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi IL-1, RANK, OPG, dan TGF-B hari ke-3 pada area tekanan dengan pembesaran 400x. Gambar kotak hitam menunjukkan letak dan jumlah biomarker dengan teknik immunohistokimia (IHC).

Gambar 5.6

Gambaran immunohistokimia terhadap pengaruh kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi IL-1, RANK, OPG, dan TGF-B hari ke-7 pada area tekanan dengan pembesaran 400x. Gambar kotak hitam menunjukkan letak dan jumlah biomarker dengan teknik immunohistokimia (IHC).

DAFTAR SINGKATAN

ADSCs	= Sel Punca Adiposa Turunan Primer
ALP	= Alkaline phosphatase
BMP	= Bone Morphogenetic Protein
CCL2	= C-C Motif Ligand 2
c-Fms	= Reseptor M-CSF
CFU-F	= Fibroblas Colony Forming Unit
CFU-GM	= Granulocyte-Macrophage Colony-Forming Units
COX-2	= Cyclooxygenase-2
CRP	= C-Reactive Protein, Interleukins
DAB	= Diaminobenzinidase
DC	= Sel Dendritic
FAS	= Sindrom Alkohol Janin
FDA	= Food Drug Administration
FF	= Fibroblas Growth Factor
GABAA	= Γ -Aminobutyric Acid Type A
GCF	= Gingival Crevicylar Fluids
GIC	= Glass Ionomer Cement
IFN γ	= Interferon Gamma
IGF	= Insulin Growth Factor
IHC	= Immunohistochemistry
IL-1	= Interleukin-1
IL-6	= Interleukin – 6
IL-10	= Interleukin-10
IRS	= ImmunoRatio
MCP-1	= Monosit Chemoattractant Protein 1
M-CSF	= Granulocyte dan Macrophage Colony Stimulating Factor
NFATC1	= Nuclear Factor of Activated T Cell
NF- κ B	= Nuclear Factor-Kappab
ODF	= Faktor Diferensiasi Osteoklas
OPG	= Osteoprotegerin
OTM	= Orthodontic Tooth Movement
PBD	= Phosphate Buffer Saline
PGE2	= Prostaglandin-E2
PKA	= Protein A Kinase
PTH	= Paratiroid Hormon
RANK	= Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$
RANKL	= Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
Risikesdas	= Riset Kesehatan Dasar
RUNX 2	= Runt-Related Transcription Factor 2
TGF- β	= Transforming Growth Factor
TNF	= Tumor Necrosis Factor
TNF- α	= Tumor Necrosis Factor A
VDR	= Vitamin D Receptor
WHO	= World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Maloklusi adalah kondisi abnormalitas relasi dan inklinasi gigi geligi, serta hubungan yang tidak harmonis antara lengkung gigi dalam lengkung rahang yang sama dan lengkung rahang yang berlawanan (Joelijanto R, 2012).

World Health Organization (WHO) telah memasukan maloklusi sebagai *Handicapping Dentofacial Anomali*, yang diartikan bahwa maloklusi dapat mengganggu fungsi sistem stomatognati yang meliputi fungsi pengunyahan, penelanan, bicara, sendi temporomandibular dan gangguan pada estetika wajah (Balachandra dkk., 2021). Prevalensi penderita maloklusi di Asia mencapai 48%, sedangkan prevalensi di Indonesia relatif tinggi sebesar 80% (Susilowati, 2016). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Nasional tahun 2018, prevalensi masalah gigi dan mulut adalah 57,6%. Berdasarkan data yang diperoleh Riskesdas tahun 2018 di Provinsi Sulawesi Selatan menunjukkan persentase penduduk yang memiliki masalah gigi dan mulut sebesar 55,5 %. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Dengan demikian jumlah kebutuhan perawatan ortodonti semakin meningkat.

Maloklusi dapat ditangani dengan perawatan ortodonti, perawatan ini bertujuan untuk mendapatkan oklusi yang normal dan mengembalikan fungsi sistem stomatognati. Jackson menjelaskan bahwa tujuan perawatan ortodonti adalah efisiensi fungsional, keseimbangan struktural, dan estetika yang dikenal dengan *Triad Jackson* (Phulari, 2013).

Sebagaimana yang diketahui pada perawatan ortodonti, pemberian gaya ortodonti menghasilkan pergerakan gigi sesuai dengan tekanan yang diberikan. Tekanan tersebut menimbulkan tekanan mekanik sehingga gigi bergerak sesuai dengan arah yang dikehendaki. Pada daerah tekanan, gigi akan bergerak ke dinding tulang alveolar dan ligamen periodontal, kemudian ligament periodontal tersebut terkompresi sehingga terjadi resorpsi pada

daerah tersebut. Sementara pada daerah yang berlawanan disebut daerah regangan, gigi menjauhi dinding alveolar, membran periodontal melebar dan terjadi aposisi tulang. Kondisi ini disebut fase remodeling tulang (Sum dkk., 2024).

Terdapat dua jenis resorpsi yaitu, *frontal resorption* terjadi ketika tekanan ringan yang diberikan menyebabkan pembuluh darah dalam membran periodontalis tidak tersumbat, maka resorpsi tulang terjadi langsung pada permukaan tulang. *Undermining resorption* terjadi bila tekanan ortodonti yang diberikan terlalu besar sehingga menyebabkan pembuluh darah tertutup, regresi sel, dan serabut periodontal akan mengalami degenerasi sel (Proffit dkk., 2018).

Pada daerah tekanan, respon inflamasi yang terjadi mengaktifkan makrofag kemudian merilis sitokin pro inflamasi seperti *Interleukin-6* (IL-6), *Tumor Necrosis Factor* (TNF), *Granulocyte* dan *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF) dan yang utama adalah *Interleukin-1* (IL-1). Sitokin tersebut menstimulan pre-osteoklas kemudian memproduksi osteoklas yang akan menyebabkan resorpsi tulang alveolar, sementara pada daerah regangan, tarikan mengakibatkan respon anti inflamasi dan melepaskan sitokin dan *growth factor*, diantaranya adalah IL-6, IL-10, *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) dan *Osteoprotegerin* (OPG) yang menstimulasi produksi osteoblas yang menghasilkan aposisi tulang. Resorpsi dan aposisi yang terjadi disebut fase remodeling tulang yang menghasilkan pergerakan gigi (Khrisnan dan Davidovitch, 2006; Shroff., 2016 ; Wu dkk, 2016; Perillo dkk., 2021).

Sitokin proinflamasi seperti IL-1 merupakan sel yang dihasilkan oleh *fagosit mononuclear* dan merupakan sitokin utama yang ditemukan pada pergerakan gigi ortodonti dengan mengaktifkan pembentukan osteoklas. IL-1 merupakan induktor utama pelepasan sitokin pro inflamasi lainnya seperti *Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$* (RANK) (Luppanapornlarp, 2010; Kumar, 2022). RANK disekresikan oleh osteoklas yang telah mengalami maturasi. Fungsi RANK teraktivasi setelah berikatan dengan RANKL sehingga menyebabkan resorpsi tulang pada sisi yang diberi tekanan (Herniyati, 2016).

Disisi lain, RANKL dapat mengikat OPG yang merupakan inhibitor

alami yang menghambat ikatan RANKL dan RANK. OPG yang berikatan dengan RANKL akan menghambat proliferasi dan diferensiasi osteoklas sehingga memperlambat resorpsi tulang (Mindiy dkk., 2017). TGF- β merupakan sitokin multifungsi yang berperan penting dalam metabolisme tulang yang mengatur proliferasi osteoblas. TGF- β merangsang sintesis protein matriks yang berperan dalam apoptosis pembentukan tulang, menginduksi produksi OPG dalam sel-sel osteoblas, sehingga menghambat diferensiasi dan aktivasi osteoklas serta meningkatkan diferensiasi, proliferasi fibroblas.

Kopi adalah minuman yang populer pada masyarakat di dunia termasuk di Indonesia. Berdasarkan data *International Coffee Organization* (ICO) selama periode 2014 hingga 2018, secara rata-rata pertumbuhan konsumsi kopi masyarakat di Indonesia meningkat 9%. Salah satu kandungan kopi paling banyak adalah kafein. Menurut Knapik dkk. (2022), perkiraan prevalensi konsumsi kafein pada orang dewasa (> 19 tahun) adalah 89% untuk pria dan wanita. (Zhao N dkk., 2012; Yi dkk., 2016).

Terdapat 2 jenis kopi yang umum dikonsumsi masyarakat yakni jenis arabika dan kopi robusta. Menurut Kristiyanto dkk. (2013), kopi robusta memiliki kadar kafein lebih tinggi yaitu 2,4% daripada kandungan kafein pada kopi arabika yaitu 1,9%. Kopi arabika memiliki kandungan zat bioaktif antioksidan yang baik untuk kesehatan seperti polifenol, flavonoid, proantisianidin, kumarin, asam klorogenat, trigonelin, tokoferol, kafestol dan kahweol lebih tinggi serta aromanya lebih disukai dibandingkan jenis robusta (Yi dkk., 2012).

Dalam beberapa penelitian menjelaskan bahwa pemberian kafein memiliki efek proinflamasi sehingga dapat meningkatkan pergerakan gigi ortodonti, seperti penelitian yang dilakukan oleh Herniyati dkk. (2018) menyatakan bahwa pemberian kafein meningkatkan ekspresi RANKL dan jumlah osteoklas pada pergerakan gigi secara ortodonti. Pemberian kafein juga meningkatkan kadar PGE2 sebagai mediator inflamasi pada daerah tekanan dan daerah regangan dibandingkan dengan tanpa pemberian kafein. Begitu pula pada penelitian Golshah dkk (2022) menemukan bahwa injeksi kafein secara signifikan dapat meningkatkan pergerakan gigi ortodonti pada tikus. Kemudian pada tahun yang sama, Berman dkk. (2022)

melaporkan bahwa konsumsi kafein dosis tinggi akan menahan proliferasi dan diferensiasi osteoblas serta menghambat kerja osteoblas yang bertugas untuk melakukan aposisi tulang sehingga berpengaruh pada penurunan kepadatan tulang.

Berbeda dengan penelitian diatas, Paiva dkk. (2019) menemukan bahwa kandungan kafein dalam kopi menunjukkan adanya efek antiinflamasi, dengan mengontrol respon inflamasi dalam tubuh dengan menghambat aktivitas reseptor *γ-aminobutyric acid type A* (GABAA), memicu aktivitas antiinflamasi dengan mengurangi ekspresi sitokin proinflamasi *C-Reactive protein* (CRP), IL-1 β , IL- 6, IL-18, TNF- α dan meningkatkan ekspresi sitokin antiinflamasi (IL-10 dan adiponektin). Jem dkk. (2013) juga melaporkan pemberian kafein dosis rendah in vitro pada sel punca *adiposed derived stem cell* (ADSCs) dan sel stroma sumsum tulang meningkatkan diferensiasi osteoblas melalui *receptor alkaline phosphatase* (ALP), Osteokalsin, OPG, dan *runt-related transcription factor 2* (RUNX 2).

Beberapa penelitian tentang pengaruh kafein terhadap pergerakan gigi ortodonti diatas, hanya menggunakan jenis kopi robusta, sementara terdapat jenis kopi arabika yang belum pernah diteliti pengaruhnya terhadap pergerakan gigi ortodonti. Sementara itu, kopi arabika merupakan jenis kopi yang terbanyak diproduksi di Tana Toraja, Sulawesi Selatan, Indonesia.

Disisi lain, konsumsi alkohol per kapita diperkirakan meningkat di separuh wilayah Asia hingga tahun 2025. Peningkatan tertinggi terjadi di wilayah Asia Tenggara dengan peningkatan 2,2 liter di India, sebagai representasi populasi terbesar. Peningkatan juga diperkirakan terjadi di Indonesia dan Thailand sebagai representasi populasi terbesar kedua dan keempat (*World Health Organization* 2018). Di Indonesia, proporsi konsumsi minuman beralkohol pada penduduk >10 tahun yaitu 3,3% dengan lima Provinsi tertinggi di atas 10% yaitu: Sulawesi Utara, Nusa Tenggara Timur (NTT), Bali, Gorontalo dan Maluku (Balitbangkes, 2019; Hulwah dkk, 2021).

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) memperlihatkan bahwa di Provinsi Sulawesi Selatan prevalensi peminum alkohol 12 bulan terakhir sebanyak 5,9%, lebih tinggi dari angka nasional (4,6%). Sedangkan yang masih minum dalam satu bulan terakhir 3,9% juga lebih tinggi dari angka nasional (3,0%). Dilihat dari kabupaten/kota yang terdapat di

Provinsi Sulawesi Selatan, Kabupaten Tana Toraja mempunyai prevalensi minum alkohol tertinggi 27,5% dalam 12 bulan terakhir, atau 22,6% dalam 1 bulan terakhir.

Minuman beralkohol telah menjadi bagian yang tak terpisahkan dari perjalanan panjang peradaban manusia. Di Indonesia sendiri banyak dijumpai minuman tradisional seperti tuak, arak, sopi, badeg, dan lainnya, serta banyak juga dikonsumsi oleh masyarakat dengan alasan tradisi atau adat. Keberadaan minuman beralkohol disetiap perayaan pesta adat khususnya di Indonesia, disebabkan tradisi yang lahir dari para leluhur masyarakat di suatu daerah dan sebagian masyarakat menyatakan bahwa minuman beralkohol dianggap sebagai minuman kehormatan. Salah satu daerah di Provinsi Sulawesi Selatan yang masih mempertahankan tradisi mengonsumsi minuman beralkohol, yaitu Kabupaten Toraja Utara.

Secara empiris alkohol banyak digunakan dalam kesehatan dan kehidupan sehari-hari sebagai antiseptik, disinfektan, kosmetik, dan *mouthwashes*. Konsumsi alkohol dianggap berbahaya tidak hanya untuk organ vital, tetapi juga untuk jaringan keras seperti tulang. Etanol yang merupakan golongan senyawa kimia dari alkohol dengan rumus C_2H_5OH . Konsumsi etanol seringkali dikaitkan dengan efek patologis pada integritas tulang dan jaringan, yang memperpanjang durasi proses perbaikan setelah operasi dan percepatan apoptosis osteoblas (Eby dkk., 2020).

Berdasarkan penelitian Araujo (2014) tentang efek etanol dalam alkohol pada pergerakan gigi ortodonti melaporkan bahwa etanol menyebabkan ketidakseimbangan proses pembentukan tulang dan resorpsi yang secara langsung mempengaruhi aposisi tulang. Namun, berbeda dengan penelitian Driver (2015) bahwa konsumsi etanol menurunkan jumlah osteoklas sehingga dapat menyebabkan terhambatnya resorpsi tulang.

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Qin dkk (2015), bahwa tikus yang diberi etanol meningkatkan sitokin diantaranya adalah TNF, IL-1, dan *monosit chemoattractant protein 1* (MCP-1), juga dikenal sebagai CCL2 di organ hati, serum, dan otak. Kadar sitokin tersebut menurun dalam 9 jam sejalan dengan hilangnya kandungan alkohol dalam darah.

Penelitian tentang efek etanol pada fibroblas ligamentum periodontal dengan tekanan mekanis dalam pergerakan gigi ortodonti masih kontradiktif. Pada penelitian Schrhoder (2019) menunjukkan bahwa etanol memiliki efek stimulasi langsung pada osteoklas dan osteoklastogenesis, sehingga menyebabkan biomarker pre-osteoblas terhambat. Bannach dkk (2015) melaporkan kehilangan tulang alveolar, berkurangnya kepadatan tulang, penghambatan pembentukan sementum akar juga diamati, yang dapat meningkatkan resorpsi akar gigi dengan kurangnya aktivitas reparatif sementoblas untuk meregenerasi kerusakan yang signifikan pada tikus setelah pemberian etanol. Sementara hasil pengamatan tersebut berbeda dengan Araujo dkk. (2014) yang melaporkan bahwa adanya efek alkohol (etanol dan propanolol) menghambat aktivitas osteoklas.

Berdasarkan beberapa penjelasan diatas bahwa, terjadi peningkatan maloklusi yang menyebabkan *demand* peningkatan perawatan ortodonti. Begitu pula jumlah peminum kopi dan alkohol yang semakin meningkat. Disisi lain, masih terdapat kontradiksi tentang efek kafein dan etanol terhadap percepatan pergerakan gigi dan remodeling tulang. Penelitian tentang pengaruh etanol terhadap pergerakan gigi masih sedikit. Kemudian, belum terdapat satu pun penelitian mengenai pengaruh kombinasi kafein dan etanol terhadap pergerakan gigi ortodonti, serta belum terdapat penelitian efek kafein terhadap pergerakan gigi ortodonti menggunakan jenis kopi arabika. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti lebih mendalam mengenai pengaruh konsumsi kopi jenis arabika, alkohol dan kombinasi kopi dan alcohol pada perawatan ortodonti.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan, timbul suatu permasalahan yaitu, apakah ada pengaruh kafein, etanol, serta kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi *Interleukin-1(IL-1)*, *Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$* (RANK), *Osteoprotegerin* (OPG) dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), serta pergerakan gigi selama perawatan ortodonti?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum:

Mengetahui pengaruh kafein, etanol serta kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi *Interleukin-1* (IL-1), *Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$* (RANK), *Osteoprotegerin* (OPG) dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) serta pergerakan gigi selama perawatan ortodonti.

1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Mengetahui pengaruh kafein, etanol serta kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi *Interleukin-1*(IL-1), selama perawatan ortodonti.
2. Mengetahui pengaruh kafein, etanol serta kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi *Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$* (RANK) selama perawatan ortodonti.
3. Mengetahui pengaruh kafein, etanol serta kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi *Osteoprotegerin* (OPG) selama perawatan ortodonti.
4. Mengetahui pengaruh kafein, etanol serta kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) selama perawatan ortodonti.
5. Mengetahui perbandingan pengaruh kafein, etanol serta kombinasi kafein dan etanol terhadap ekspresi *Interleukin-1*(IL-1), *Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa\beta$* (RANK), *Osteoprotegerin* (OPG) dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) selama perawatan ortodonti.
6. Mengetahui pengaruh kafein, etanol, serta kombinasi kafein dan etanol terhadap pergerakan gigi selama perawatan ortodonti.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

1. Sebagai bahan kajian pengetahuan bagi ortodontis mengenai pengaruh kafein dan etanol dalam mempengaruhi pergerakan gigi ortodonti.
2. Sebagai bahan kajian bagi peneliti selanjutnya mengenai pengaruh kafein dan etanol yang lebih spesifik terhadap pergerakan gigi ortodonti.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Sebagai bahan pertimbangan alternatif dalam melakukan perawatan ortodonti pada pasien yang mengkonsumsi kopi dan alkohol.
2. Sebagai bahan tambahan informasi kepada pasien yang sedang menjalani perawatan ortodonti terutama pada peminum kopi atau pengguna alkohol.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Perawatan Ortodonti

2.1.1 Alat Ortodonti

Menurut Phulari (2013) membagi perawatan ortodonti menurut jenis piranti sebagai berikut: (Phulari, 2013).

- 1) Piranti lepasan (*removable appliances*), yaitu piranti yang dapat dipasang dan dilepas oleh pasien sendiri, dengan maksud untuk mempermudah pembersihan piranti. Piranti ini mempunyai keterbatasan kemampuan untuk perawatan, sehingga hanya dipakai untuk kasus sederhana yang hanya melibatkan kelainan posisi giginya saja. Komponen utama piranti lepasan, yaitu komponen aktif, komponen pasif, basis akrilik, dan penjangkaran. Komponen aktif terdiri atas pegas, busur dan sekrup ekspansi. Komponen pasif yang utama adalah cengkeram Adams, cengkeram Southend dan busur labial. Piranti lepasan dapat juga dihubungkan dengan headgear untuk menambah penjangkaran. Basis akrilik dapat dimodifikasi dengan menambah peninggian gigitan anterior untuk koreksi gigitan dalam maupun peninggian gigitan posterior untuk membebaskan halangan gigi anterior atas pada kasus gigitan silang anterior. Salah satu faktor keberhasilan perawatan dengan piranti lepasan adalah kepatuhan pasien untuk memakai piranti.
- 2) Piranti fungsional (*functional appliances*), yaitu piranti yang digunakan untuk mengoreksi maloklusi dengan memanfaatkan, menghalangi atau memodifikasi kekuatan yang dihasilkan oleh otot orofasial, erupsi gigi dan pertumbuhkembangan dentomaksilofasial. Dengan menggunakan piranti fungsional diharapkan terjadi perubahan lingkungan fungsional dalam suatu upaya untuk memengaruhi dan mengubah relasi rahang secara permanen. Biasanya piranti fungsional tidak menggunakan pegas sehingga tidak dapat menggerakkan gigi secara individual.

Piranti ini hanya efektif pada anak yang sedang dalam fase tumbuh kembang terutama yang belum melewati pubertal growth spurt.

- 3) Piranti cekat (*fixed appliances*), yaitu piranti yang hanya dapat dipasang dan dilepas oleh dokter yang merawat saja. Piranti cekat ini mempunyai kemampuan perawatan yang lebih kompleks. Contoh: teknik Begg, Edgewise, Twin Wire Arch, Straightwire, dan sebagainya. Keuntungan peranti cekat adalah efektifitas pergerakan gigi yang terkontrol dan kontinyu sehingga mempercepat masa perawatan. Selain braket, terdapat beberapa alat yang digunakan dalam *fixed* ortodonti, yakni: kawat *Stainless Steel*, *Nickel Titanium*, *button*, *open coil spring*, *closed coil spring*, *ligature*, *elastic chain*, *elastic intermaxiler*.

2.2 Aplikasi Gaya Ortodonti

2.2.1 Jenis Pergerakan Gigi

Pergerakan gigi dapat dibagi menjadi empat tipe dasar: *tipping*, translasi, pergerakan akar dan rotasi. Masing-masing tipe pergerakan merupakan hasil dari momen dan gaya berbeda yang diberikan (dalam artian besaran, arah, atau titik aplikasi). Hubungan antara sistem gaya yang diberikan dan tipe pergerakan dapat dijelaskan dengan *moment/force ratio*. *Moment/force ratio* dari gaya yang diberikan dan momen menentukan jenis pergerakan atau *center of rotation*-nya (Nanda, 2005).

1) *Tipping*

Tipping adalah pergerakan gigi saat pergerakan mahkota gigi lebih banyak daripada akar. *Center of rotation* dari pergerakan berada lebih ke apikal dari pada *center of resistance*. *Tipping* dapat diklasifikasikan menjadi *uncontrolled* dan *controlled tipping* berdasarkan lokasi *center of rotation*-nya. *Uncontrolled tipping* adalah *tipping* yang *center of rotation*-nya berada diantara *center of resistance* dan apeks. Sedangkan akan *controlled tipping* memiliki *center of rotation* pada apeks akar (Nanda, 2005).

Pergerakan *tipping* dibagi menjadi dua yaitu *mesio-distal tipping* dan *bucco-lingual tipping*. *Mesio-distal tipping* biasanya akan terjadi

dengan adanya pencabutan untuk mengatasi masalah *crowding*. Salah satu contoh pada pergerakan ini adalah retraksi pada gigi kaninus. Pergerakan *bucco-lingual* pada gigi insisif pada rahang bawah dilakukan untuk mengkompensasi keadaan *crowding* dan biasanya akan memungkinkan terjadinya perubahan posisi kembali seperti semula (*relapse*) (Isaacson,dkk, 2002).

2) **Translasi/bodily**

Pergerakan gigi translasi atau disebut juga pergerakan *bodily*. Translasi gigi biasanya terjadi ketika apeks akar dan mahkota bergerak dengan jarak yang sama dan pada arah horizontal yang sama. Tekanan harus diaplikasikan pada daerah mahkota yang lebar dan setiap pergerakan *tilting* harus dibatasi (William,J.K, 2000). Letak *center of rotation* jauh tidak terhingga. Gaya horizontal diberikan pada *center of resistance* gigi akan menghasilkan pergerakan ini. Namun titik aplikasi gaya yaitu pada braket tidak terletak pada *center of resistance*. Sama seperti *controlled tipping*, pergerakan *bodily* membutuhkan aplikasi gaya simultan dan *couple* pada braket. Dibandingkan dengan *controlled tipping*, besarnya *couple* yang diaplikasikan harus lebih besar untuk mengendalikan sumbu inklinasi gigi. *Moment/force ratio* untuk menghasilkan translasi adalah 10:1 (Nanda, 2005). Pergerakan *bodily* mengakibatkan resorpsi tulang pada daerah tekanan dan pembentukan tulang terjadi pada daerah tarikan (William,J.K, 2000).

3) **Torque**

Mengubah sumbu inklinasi gigi dengan menggerakkan apeks akar dengan menjaga mahkota tetap diam dinamakan *torque*. *Center of rotation* dari gigi adalah pada tepi insisal atau braket. Pergerakan akar membutuhkan gaya *couple* yang lebih besar lagi. *Moment/force* rasio 12:1 atau lebih akan menghasilkan *torque*. Pergerakan akar dalam perawatan ortodonti sering disebut juga dengan *torque*.

Torque merupakan aplikasi gaya yang menimbulkan rotasi, dengan memberikan putaran pada kawat *rectangular*. Biasanya dihitung dengan mengukur sudut kemiringan putaran yang diberikan pada kawat. Besar

torque tergantung pada ukuran slot, dimensi kawat, dan posisi gigi (Nanda, 2005). Pergerakan *torque* mengakibatkan pada daerah tekanan akan terjadi resorpsi jaringan dan pada daerah tarikan terjadi aposisi yang menyebabkan gigi miring disekitar apeksnya (William, J.K, 2000).

4) **Rotasi**

Pergerakan rotasi adalah gerakan gigi berputar disekeliling sumbu penjangnya. Rotasi gigi dalam soketnya membutuhkan aplikasi tekanan ganda. Pergerakan ini dapat diperoleh dengan memberikan kekuatan pada satu titik dari mahkota dan stop untuk mencegah Bergeraknya bagian mahkota yang lain (William, J.K, 2000).

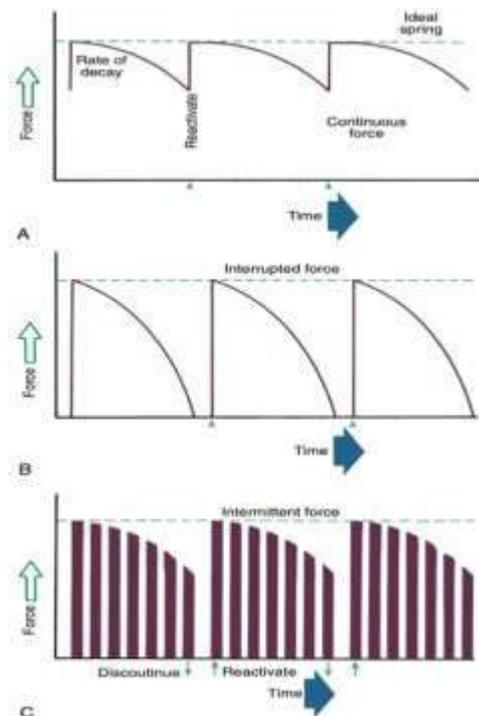
Rotasi murni dari gigi membutuhkan *couple*. Secara klinis pergerakan ini umumnya dibutuhkan untuk pergerakan yang terlihat dari pandangan oklusal (Nanda, 2005).

2.2.2 Jenis Gaya

Jenis gaya ortodonti diklasifikasikan menjadi: (Proffit, 2019)

1. Kontinyu : Gaya yang dipertahankan pada fraksi yang cukup besar dari kunjungan pertama pasien hingga berikutnya.
2. *Interrupted* : Besar gaya menurun hingga nol diantara proses aktivasi. Baik gaya kontinyu maupun *interrupted* dapat dihasilkan oleh alat cekat dalam bentuk konstan.
3. *Intermittent* : Besar gaya menurun secara signifikan hingga nol secara *intermittent*, saat alat ortodonti lepasan atau traksi *elastic* untuk alat cekat dilepas pasien, dan selanjutnya kembali ke kondisi normal sesaat setelah alat diinsersi kembali atau *elastic* di pasang kembali. Saat pergerakan gigi terjadi, besar gaya dengan alat lepasan akan menurun dibanding yang terjadi pada alat cekat (kerusakan gaya terjadi yang biasanya kembali ke nol sebelum alat lepasan di aktivasi kembali). Sedikit kemungkinan yang ada bahwa gaya *interrupted* dapat berubah menjadi gaya *intermittent*. Gaya *intermittent* dihasilkan oleh alat yang diaktivasi oleh pasien sendiri seperti plat lepasan, alat fungsional, *headgear* dan *elastic*. Gaya dihasilkan selama fungsi normal (seperti saat mengunyah, menelan dan berbicara) dapat diamati sebagai kasus special dari gaya yang

diaplikasikan secara *intermitten*, sebagian besar dari gaya tersebut tidak dipertahankan selama beberapa jam per hari untuk memperoleh efek signifikan pada posisi gigi-geligi.



Gambar 2.1 Diagram representasi gaya ortodonti. (A) Gaya *Continue* (B) Gaya *Interrupted* (C) Gaya *Intermittent*. (Proffit, 2019)

Terdapat interaksi penting antara besar gaya dan seberapa cepat gaya berkurang pada pemberian gaya kontinyu perawatan ortodonti. Jika gaya cukup ringan, pergerakan gigi yang relatif sedikit yang diperoleh dari resorpsi frontal. Jika gaya kontinyu cukup besar, maka pergerakan gigi akan tertunda hingga *undermining resorption* dapat mengabsorpsi tulang sehingga menyebabkan kegoyangan gigi. Gaya kontinyu yang besar dapat merusak pada struktur periodontal dan pada gigi itu sendiri (Proffit, 2019).

2.2.3 Besar Gaya

Dalam perawatan ortodonti pemberian besar gaya tergantung pada jenis atau tipe pergerakan yang diharapkan, besaran gaya penting untuk diperhatikan sesuai dengan tabel dibawah ini :

Tabel 2.1. Tabel besar gaya untuk pergerakan gigi ortodonti (Premkumar, 2020).

Tipe pergerakan	Besar gaya (gram force/cm)
<i>Tipping</i>	35-60
<i>Bodily</i>	70-120
<i>Root uprighting</i>	50-100
Rotasi	35-60
Ekstrusi	35-60

2.3 Biomekanika Pergerakan Gigi

2.3.1 Tekanan

Perubahan pada area tekanan: Ligamen periodontal pada arah pergerakan gigi mengalami kompresi hingga 1/3 dari ketebalan awalnya. Peningkatan yang nyata dari vaskularitas ligamentum periodontal pada area ini dapat diamati karena peningkatan suplai darah kapiler. Hal ini meningkatkan suplai darah yang membantu mobilisasi sel-sel seperti fibroblas dan osteoklas (Bhalahji, 2004).

Osteoklas adalah sel yang meresorpsi tulang yang menempati dinding soket pada area tekanan. Sel ini berada dalam depresi dangkal pada tulang yang disebut *Howship's lacunae*. Perubahan orientasi trabekula tulang dapat dilihat beberapa minggu setelah aplikasi gaya ortodonti kontinyu. Trabekula yang biasanya parallel dengan aksis panjang gigi berubah menjadi horizontal misalnya parallel terhadap arah gaya ortodonti. Pola trabekula kembali normal selama fase retensi perawatan. Osteoklas yang berada dalam *Howship's lacunae* mulai meresorpsi tulang. Saat gaya yang diaplikasikan berada dalam batas fisiologis, resorpsi dapat diamati pada plat alveolar yang berdekatan dengan ligamen (Bhalahji, 2004).

Ketika suatu tekanan dikenakan pada gigi, tetapi dengan menggunakan kekuatan kecil, luas daerah yang pembuluh darahnya tertutup dapat diminimalkan (Premkumar, 2020).

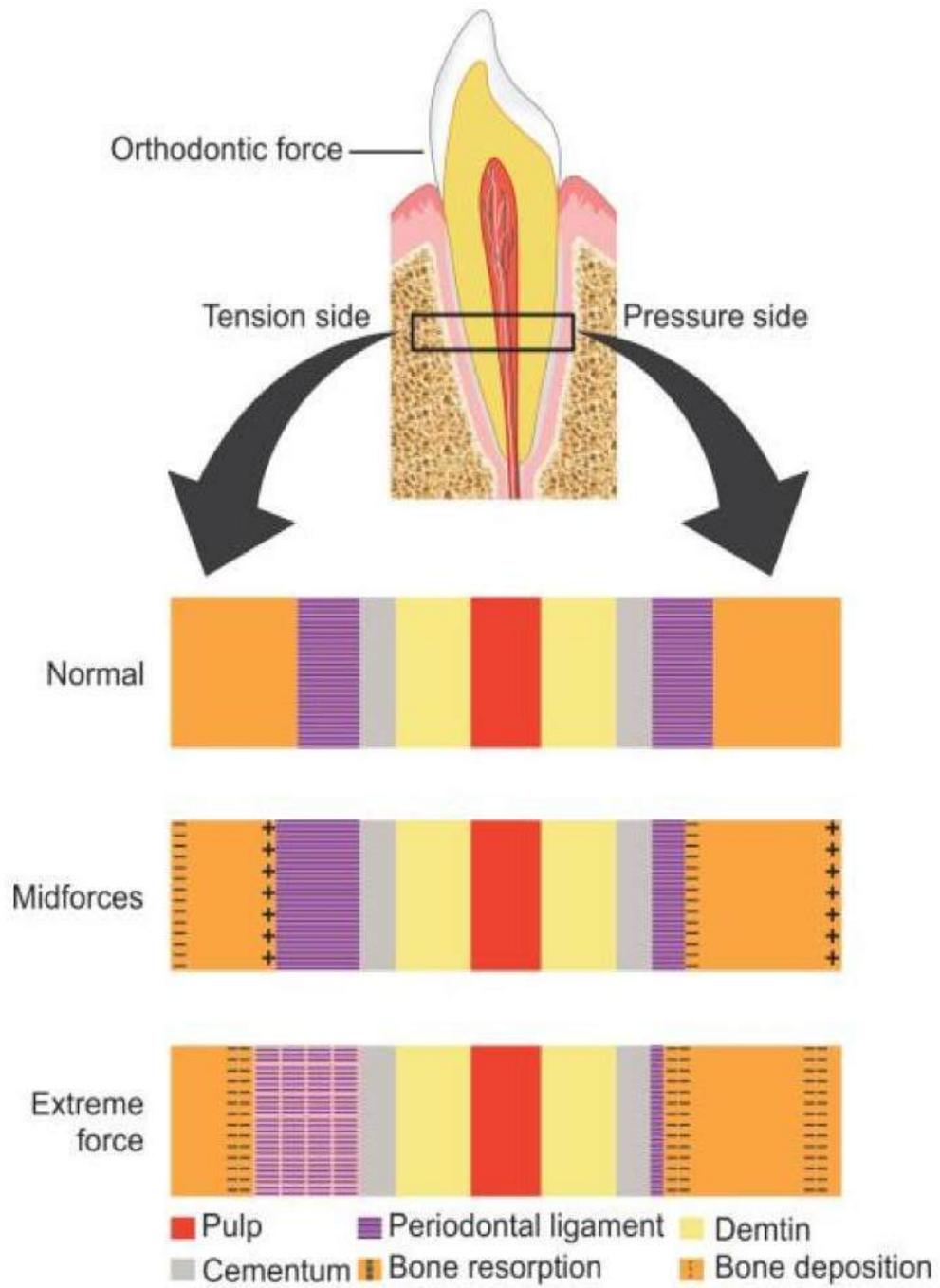
Tabel 2.2. Tabel respon fisiologis terhadap tekanan yang diberikan pada gigi

Waktu		Respon
Tekanan ringan	Tekanan besar	
< 1 detik		Cairan ligamentum periodontal <i>incompressible</i> , tulang alveolar mengalami <i>bending</i> , dihasilkan sinyal <i>piezoelectric</i> .
1-2 detik		Cairan ligamentum periodontal dihasilkan, pergerakan gigi dalam ruang ligamentum periodontal.
3-5 detik		Pembuluh darah dalam ligamentum periodontal mengalami kompresi sebagian pada sisi yang tertekan, mengalami dilatasi pada sisi regangan, serat ligamentum periodontal dan sel-sel mengalami distorsi secara mekanis
Menit		Aliran darah berubah, prostaglandin dan sitokin dilepaskan.
Jam		Perubahan metabolik terjadi: <i>chemical messenger</i> mempengaruhi aktivitas seluler, perubahan kadar enzim.
~ 4 jam		Kadar cAMP yang meningkat dapat dideteksi, diferensiasi seluler mulai terjadi dalam ligamentum 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 ligamentum periodontal yang mengalami kompresi
	Jam	Kematian sel pada area yang mengalami kompresi
	3-5 hari	Diferensiasi sel pada ruang sempit didekatnya, proses <i>undermining resorption</i> dimulai

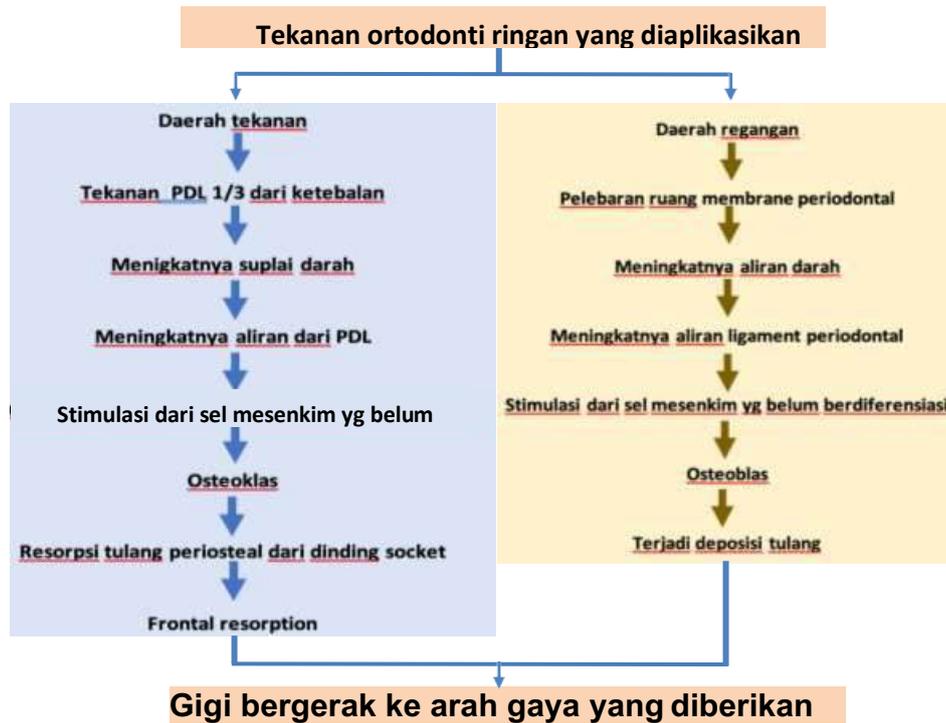
2.3.2 Regangan

Perubahan pada area regangan adalah area gigi yang berlawanan dengan arah gaya disebut area regangan. Pada aplikasi gaya ortodonti, membran periodontal pada area regangan menjadi lebar. Oleh karena itu, jarak antara prosesus alveolaris dan gigi menjadi lebar. Selain pelebaran serat periodontal, vaskularisasi yang meningkat juga ditemukan pada sisi regangan sama seperti pada sisi tekanan. Vaskularisasi yang meningkat menyebabkan mobilisasi sel-sel seperti fibroblas dan osteoblas di area ini (Bhalahji, 2004).

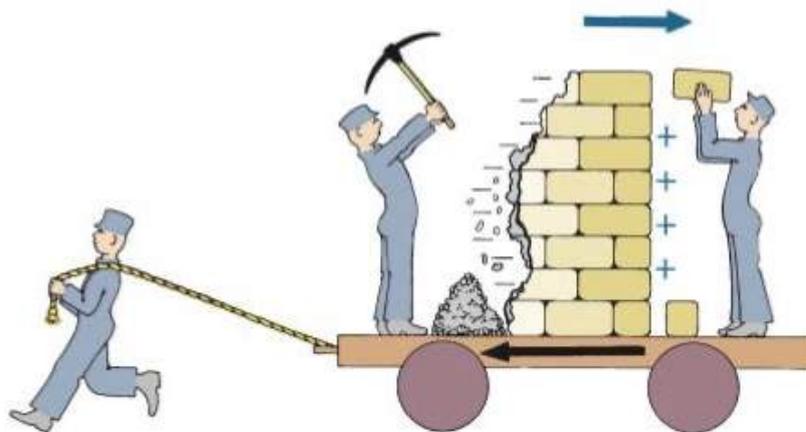
Saat tekanan jangka panjang yang ringan diaplikasikan pada gigi, aliran darah dari sebagian ligamentum periodontal yang mengalami kompresi berkurang segera setelah cairan ditemukan dalam ruang ligamentum periodontal dan gigi bergerak dalam soket (dalam beberapa detik). Dalam beberapa jam, perubahan pada lingkungan kimiawi menghasilkan pola aktivitas seluler yang berbeda. Eksperimen pada hewan telah menunjukkan kadar *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) yang meningkat, "*second messenger*" untuk berbagai fungsi seluler yang penting dan diferensiasi sel, nampak setelah 4 jam tekanan kontinyu diberikan. Lama waktu ini dapat menghasilkan respon yang berkorelasi baik dengan respon manusia terhadap alat lepasan. Jika alat lepasan dipakai kurang dari 4-6 jam per hari, maka tidak akan didapatkan efek ortodonti. Jika melewati ambang batas waktu tersebut, maka pergerakan gigi dapat terjadi (Li Y dkk, 2018).



Gambar 2.2 Respon jaringan periodontal terhadap tekanan ortodonti. (Phulari, 2017)



Gambar 2.3 Perubahan yang mengikuti aplikasi gaya ortodonti yang ringan (Proffit, 2019).

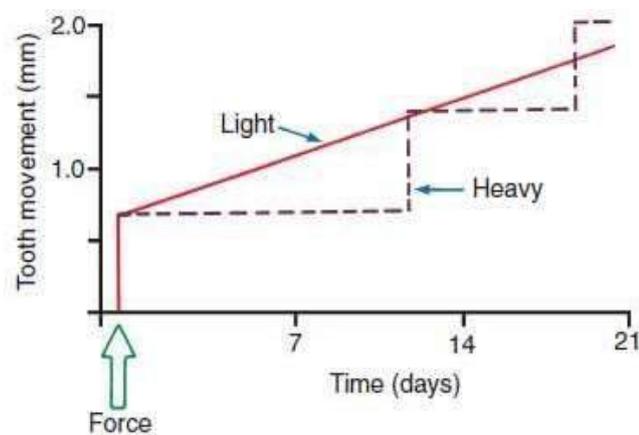


Gambar 2.4 Model Ilustri Permukaan Tulang dalam arah yang berlawanan dengan arah perpindahan oleh pertumbuhan struktur di dekatnya menciptakan situasi saat dinding dibangun kembali untuk memindahkan ke belakang pada saat yang sama (Proffit, 2019).

Pada sisi regangan, ligamentum periodontal terlalu melebar yang menyebabkan robeknya pembuluh darah dan iskemia. Oleh karena itu, gaya ekstrim yang diaplikasikan pada gigi ditemukan peningkatan aktivitas osteoklas jika dibandingkan dengan pembentukan tulang dengan hasil gigi menjadi longgar di dalam soketnya (Bhlahaji, 2004).

2.3.3 Fase Pergerakan

Tahap pergerakan gigi terjadi berdasarkan 2 tahap (Premkumar, 2020).



Gambar 2.5 Fase pergerakan gigi diinduksi pergerakan gigi ortodonti (Proffit, 2019).

a. Tahap inisial

1. *Initial* fase merupakan periode dari pergerakan gigi yang cepat untuk waktu dan jarak yang singkat. Periode inisial dimulai dari aplikasi gaya hingga eliminasi dari tulang dibawah jaringan yang terhyalinisasi menyebabkan perpindahan gigi pada ruangligamentum periodontal. Tekukan tulang alveolar juga sedikit berkontribusi pada fase pergerakan gigi ini, besarnya gaya tidak memiliki efek pada tahap ini baik gaya ringan maupun berat dapat menghasilkan sejumlah pergerakan gigi yang sama yaitu . sekitar 0,4-0,9 pada tahap ini (Proffit, 2018).
2. Lag fase merupakan representasi dari periode hyalinisasi. Secara alami fase lag terjadi hanya ketika aplikasi gaya ortodonti yang berat. Selama fase lag sedikit atau tidak ada pergerakan gigi terjadi dengan periodenya bertambah hingga

14 hari. Undermining resorption terjadi setelah tertunda cukup lama. Periode ini bertahan hingga eliminasi tulang di bawah jaringan yang terhyalinisasi

3. Tahap sekunder (postlag) Pergerakan gigi terjadi setelah hyalinisasi disebut periode sekunder. Pada periode sekunder dari pergerakan gigi setelah hyalinisasi, ligamentum periodontal diperkirakan melebar kemudian osteoklas menyerang tulang pada area yang besar. Apabila gaya tidak ditingkatkan, resorpsi berlanjut hingga periosteal.

Tabel 2.3. Kesimpulan Tahap Pergerakan Gigi, (Premkumar Bds Mds, 2015)

Fase	Pergerakan Gigi	Tipe Gaya	Jenis Resorpsi
<i>Initial fase</i>	Pergerakan gigi cepat ; 0,4-0,9 mm	Gaya ringan dan berat	<i>Periosteal resorption</i>
<i>Lag fase</i> (hingga 14 hari)	Tidak ada pergerakan gigi	Gaya berat menyebabkan hylalinisasi	<i>Undermining resorption</i>
<i>Postlag fase</i>	Terjadi pergerakan gigi	Tidak ada peningkatan gaya	<i>Periosteal resorption</i>

2.4 Remodeling Tulang

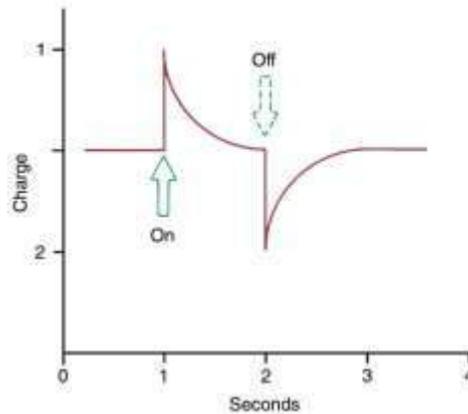
2.4.1 Teori Bien (*Blood Flow Theory*)

Teori ini disebut juga sebagai fluid dynamic theory yang diperkenalkan oleh Bien pada tahun 1966. Berdasarkan teori ini, pergerakan gigi timbul karena cairan yang dinamis di dalam ligamentum periodontal. ligamentum periodontal terdapat pada ruangan periodontal yang dibatasi oleh permukaan akar gigi dan tulang alveolar, terdiri dari sistem cairan yang terbuat dari cairan interstitial, elememn selular, pembuluh darah dan perlekatan substansi dasar berisi serat-serat periodontal. Kandungan ligamentum periodontal menghasilkan kondisi hidrodinamik yang unik dan menyerupai mekanisme hidrolik dan *shock absorber*. Aplikasi gaya eksternal pada gigi menyebabkan terjadinya pergerakan cairan di dalam kanalikuli.

Ketika cairan kanalikuli berkurang, terjadilah apoptosis osteosit yang terdapat dalam tulang kemudian akan menarik osteoklas sehingga terjadi resorpsi tulang (Krishnan dkk, 2006).

2.4.2 Teori *Piezoelectric*

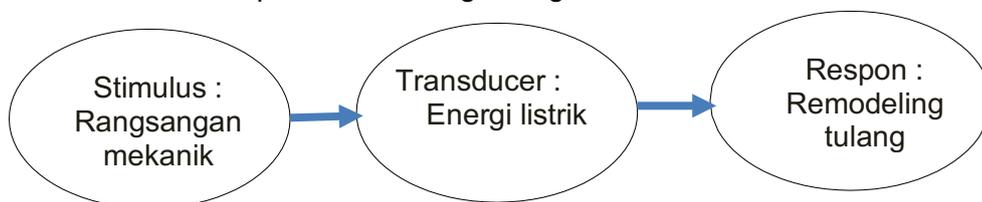
Bone bending pada tulang alveolar merupakan hal yang penting dalam pergerakan gigi secara ortodonti, hal ini pertama kali dikemukakan oleh Farrar (1988). Ketika alat ortodonti diaktivasi, gaya yang diberikan pada gigi disalurkan ke semua jaringan di sekelilingnya sehingga gigi akan bergerak lebih besar dibandingkan dengan lebar ligamentum periodontal yang menyebabkan terjadinya defleksi pada tulang alveolar. Defleksi pada tulang juga memicu keluarnya potensial elektrik pada permukaan tulang atau piezoelectric yang sering ditemukan pada material kristalin. Deformasi atau perubahan bentuk struktur kristal menghasilkan arus listrik seperti elektron yang berpindah dari molekul kristal yang satu ke molekul kristal yang lain. Bila struktur kristal mengalami deformasi, electron bermigrasi sehingga terjadi aliran listrik. Jika terdapat tekanan maka struktur kristal masih stabil dan tidak terjadi perpindahan elektron, namun jika tekanan dilepaskan kristal akan kembali ke bentuk semula dan aliran elektron akan terjadi pada arah yang berlawanan. Sumber struktur kristal tidak hanya pada mineral tulang, tapi terdapat juga pada kolagen, hidroksi apatit, batas antara kolagen hidroksiapatit dan mukopolisakarida pada substansi dasar. Pada saat gigi diberi tekanan, tulang alveolar di sekitarnya akan mengalami tekukan. Daerah yang cekung diasosiasikan dengan arus negatif dan menyebabkan deposisi tulang sedangkan daerah yang cembung diasosiasikan dengan arus positif dan menyebabkan resorpsi tulang (Proffit, 2019).



Gambar 2.6 Piezoelectric: Ketika gaya diaplikasikan pada struktur kristalin seperti tulang atau kolagen aliran arus yang dihasilkan secara cepat akan hilang. Ketika gaya dilepaskan maka aliran arus yang berlawanan dapat diamati. Efek piezoelectric menghasilkan migrasi elektron didalam kisi kristal karena terdistorsi oleh gaya yang diberikan dan kemudian kembali ke bentuk aslinya saat gaya dihilangkan (Proffit, 2019).

Tekanan yang diberikan menimbulkan potensial elektrik yang disebut piezoeletrik. Aliran listrik ini memberikan muatan kepada makro molekul sehingga sel yang berperan dalam proses remodeling akan bereaksi. Menurut hukum *Wolf*, tulang sewaktu-waktu merubah dirinya oleh karena tekanan berkurang atau bertambah massanya untuk mengimbangitekanan tersebut. Secara umum, fenomena biologis pada pergerakan gigi secara ortodonti meliputi : (Proffit, 2019)

1. Stimulus : rangsangan mekanik.
2. Transduser : energi listrik.
3. Respon : remodeling tulang.



Gambar 2.7 Fenomena biologis pada pergerakan gigi secara ortodonti menurut teori *piezoelectric* (Proffit, 2019).

2.4.3 Pressure-tension theory

Sandstedt, Oppenheim dan Scwarz menyatakan bahwa jika gigi mendapatkan gaya ortodonti maka akan terjadi daerah tekanan dan regangan. Daerah tekanan adalah daerah periodontal yang mengalami tekanan karena gigi bergerak mendekat dan daerah regangan adalah daerah periodontal yang mengalami regangan karena gigi bergerak menjauh. Daerah tekanan akan mengalami resorpsi tulang sedangkan daerah regangan akan mengalami aposisi tulang. Di sisi tekanan, dengan tekanan ringan, tulang alveolar yang diresorpsi langsung oleh banyak multinukleat osteoklas (Proffit, 2019).

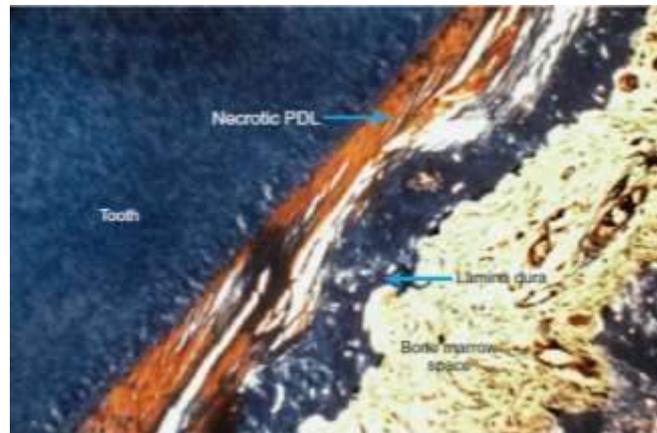
Teori tekanan dan regangan dapat menerangkan proses terjadinya pergerakan gigi yang berhubungan dengan aliran darah. Aliran darah akan berkurang bila ligamen periodontal mendapat tekanan dan akan bertambah bila mendapat regangan. Perubahan pada aliran darah akan mengubah keadaan kimia darah. Level oksigen akan berkurang pada daerah tekanan dan akan bertambah pada daerah regangan. Proporsi relatif metabolit yang lain juga akan mengalami perubahan selama proses pergerakan gigi, perubahan seluler ini akan menyebabkan gigi dapat berpindah dari tempatnya. Perubahan kimia yang terjadi, bekerja secara langsung ataupun secara tidak langsung dengan cara menstimulasi agen aktif yang lain sehingga terjadi diferensiasi dan aktivasi seluler. Pergerakan gigi dapat di bagi dalam 3 tahapan yaitu: (Adilah dkk, 2010).

1. Perubahan aliran darah akibat tekanan pada ligamen periodontal,
2. Pembentukan dan pelepasan dari senyawa kimia,
3. Aktivasi sel-sel.

2.4.4 Histologi Remodeling

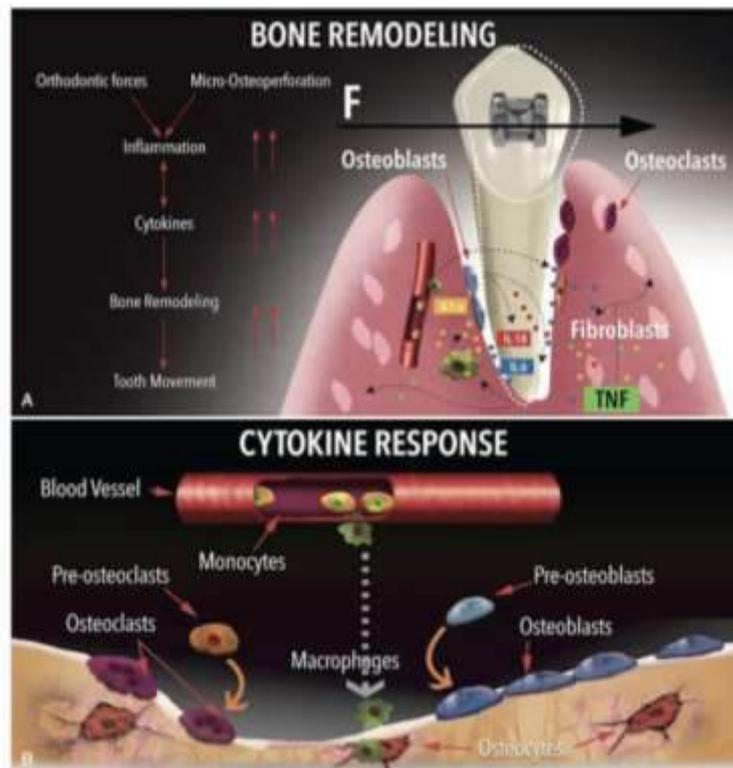
Proses remodeling meliputi proses resorpsi tulang (*bone resorption*) yang diikuti oleh proses pembentukan tulang baru (*bone formation*), proses yang pertama dikenal sebagai aktivitas osteoklas dan kedua aktivitas osteoblas. Proses remodeling melibatkan dua sel utama yaitu osteoblas dan osteoklas, dan kedua sel tersebut berasal dari sumsum tulang. Osteoblas berasal dari pluripotent mesenchymal stem cell yaitu fibroblas colony forming unit (CFU-F), sedangkan osteoklas berasal dari hematopoietic stem cell yaitu

granulocyte-macrophage colony-forming units (CFU-GM) (Proffit, 2019).



Gambar 2.8. Saat ligamen periodontal terkompresi sampai aliran darah terputus secara total, diferensiasi osteoklas dalam ruang ligamen periodontal merupakan suatu hal yang mustahil. Setelah ditunda beberapa hari, osteoklas dalam ruang sum-sum tulang di dekatnya mulai menyerang bagian bawah lamina dura dan prosesnya disebut *undermining resorption*. Bentuk *scalloped* yang diamati pada gambar menunjukkan bahwa aktivitas osteoklas aktif di area tersebut (Proffit, 2019)

Respons remodeling tulang dimediasi pertama kali oleh ligamen periodontal proses remodeling tulang merupakan suatu siklus yang meliputi tahapan yang kompleks, yang pertama yaitu tahap aktivasi yang merupakan tahap interaksi antara prekursor osteoblas dan osteoklas, kemudian terjadi proses diferensiasi, dan osteoklas yang terbentuk kemudian melekat pada permukaan matriks tulang dan dimulai tahap berikutnya yaitu tahap resorpsi. Perkembangan osteoklas dari prekursor hematopoietik tidak berhenti tanpa adanya kehadiran sel stroma. Hormon sistemik dan lokal yang memengaruhi perkembangan osteoklas dihasilkan oleh *stromal-osteoblastic lineage* (sel stroma) trabekular dan saluran haversian pada tulang kortikal. Tahap ketiga yaitu tahap reversal yang merupakan tahap pada waktu permukaan tulang sementara tidak didapatkan adanya sel kecuali beberapa sel mononuklear, seperti makrofag. Tahap keempat yaitu tahap formasi yang merupakan tahap pada waktu terjadi proliferasi dan diferensiasi prekursor osteoblas yang dilanjutkan dengan pembentukan matriks tulang yang baru mengalami mineralisasi. Tahap formasi berakhir ketika defek (cekungan) yang dibentuk oleh osteoklas.



Gambar 2.9 A. Bone Remodelling, **B.** Respon sitokin karena adanya inflamasi ligamentum periodontal menyebabkan perubahan aliran darah akibat tekanan pada ligamen periodontal (Graber dkk., 2012)

2.4.5 Resorpsi

Resorpsi tulang adalah proses morfologi kompleks yang berhubungan dengan adanya erosi pada permukaan tulang dan *giant cell multinucleated* (osteoklas). Terdapat dua jenis resorpsi yaitu *frontal resorption* terjadi ketika tekanan ringan yang diberikan menyebabkan pembuluh darah dalam membran periodontalis tidak tersumbat, maka resorpsi tulang terjadi langsung pada permukaan tulang. Sedangkan *undermining resorption* terjadi bila tekanan ortodonti yang diberikan terlalu besar sehingga menyebabkan pembuluh darah tertutup, alur nutrisi tidak terbuka, maka terjadi regresi sel – sel dan serabut periodontal akan menghilang kemudian akan mengalami degenerasi sel (Proffit, 2019).

Resorpsi tulang alveolar dapat bersifat fisiologis atau patologis, dan penyebab paling umum adalah peradangan kronis akibat penyakit

periodontal. Resorpsi tulang alveolar dapat dibagi menjadi tiga jenis : (Hienz SA dkk, 2015)

- 1) Resorpsi tulang horizontal. Terdapat resorpsi horizontal seragam pada tulang alveolar yang terjadi secara luas pada banyak gigi, misalnya garis yang menghubungkan batas semen-enamel gigi yang berdekatan sejajar dengan puncak alveolar.
- 2) Resorpsi vertikal. Terdapat resorpsi vertikal tulang alveolar dari apeks, seringkali terbatas pada satu atau dua gigi. Garis yang menghubungkan batas semen-enamel gigi yang berdekatan dan puncak alveolar tidak sejajar.
- 3) Resorpsi tulang campuran. Terjadi kombinasi resorpsi tulang horizontal dan vertikal.

2.4.6 Aposisi

Aposisi adalah proses pembentukan tulang baru. Sel yang melakukan proses aposisi adalah osteoblas. Selama pergerakan gigi, tulang baru diaposisikan di daerah regangan. Tulang baru diaposisikan pada permukaan tulang alveolus yang berhadapan dengan membran periodontalis. Osteoblas bertambah jumlahnya dengan cara proliferasi atau diferensiasi sel prekursor dalam membrana periodontalis dan *perivascular stem cells*. Proliferasi dan diferensiasi sel ini terlihat satu atau dua hari setelah pemberian tekanan. Pembuluh darah memegang peranan penting dalam pemberian nutrisi dan oksigen serta material lain yang penting untuk sintesis tulang dan sumber osteoblas. Protein yang diekskresikan oleh osteoblas selama pembentukan tulang adalah OPG (Proffit, 2019).

Aposisi merupakan suatu proses deposisi matriks oleh ameloblas dan odontoblas yang akan diikuti oleh proses kalsifikasi dimana terjadi pengendapan kalsium anorganik pada matriks. Odontoblas akan membentuk dentin dan ameloblas akan membentuk enamel (Kini U dkk, 2012)

2.5 Prekursor Sel Tulang

2.5.1 Osteoklas

Osteoklas merupakan sel-sel myeloid terdiferensiasi akhir untuk menghilangkan matriks tulang termineralisasi. Sel ini bertanggung jawab untuk degradasi tulang termineralisasi serta melakukan resorpsi tulang selama terjadinya proses remodeling. Pembentukan osteoklas pada sisi tekanan berasal dari mediator sitokin proinflamasi yang menstimulasi osteoklastogenesis, meliputi: *RANK*, *IL-1*, *IL-6*, *TNF*, *MCS-F* (Meikle, 2006). Ada 3 fase berbeda dalam siklus hidup osteoklas yaitu fase proliferasi di dalam sumsum tulang (4-5 hari), fase migrasi melalui aliran darah (5-13 hari) dan fase resorptif yang membuat multinukleus osteoklas menjadi aktif menyerap tulang (10-11 hari). Jadi agar osteoklastogenesis terjadi, prekursor osteoklas harus direkrut ke tempat resorpsi tulang yaitu sisi kompresi ligamen periodontal (Sivarajan *dkk*, 2014).

Osteoklas melakukan tugas penting dalam menyerap tulang selama pergerakan gigi ortodonti. Osteoklas dibentuk melalui fusi sel prekursor monosit atau makrofag di sumsum tulang, osteosit berinti banyak yang matang adalah sel yang berbeda. Ketika matang/mature, osteoklas mengekspresikan reseptor kalsitonin, *tartrate-resistant acid phosphatase* (TRAP), dan cathepsin-K dan mengsekresikan serangkaian protease untuk mencerna matriks ekstraseluler. Secara anatomis, osteoklas matang mudah dilihat karena penampakan tepi berkerut rumit yang kaya akan pompa proton yang mengasamkan permukaan tulang sehingga menyebabkan resorpsi tulang (Alikhani *dkk*, 2018).

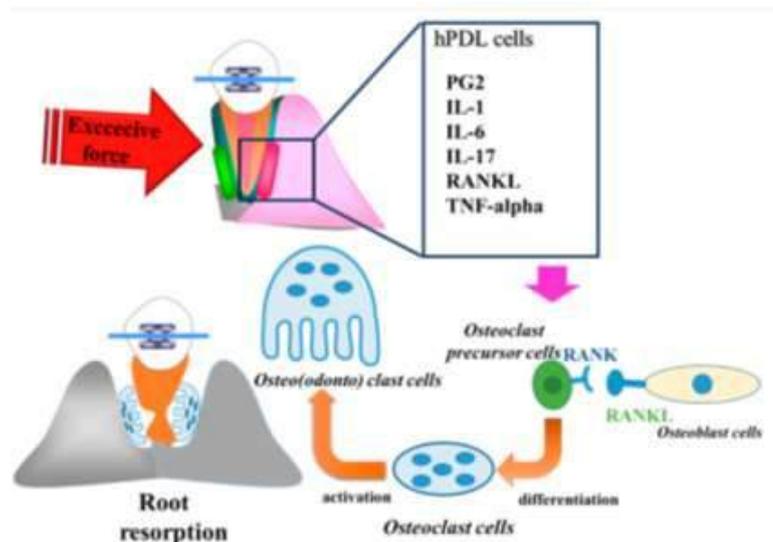
2.5.2 Osteoblas

Osteoblas adalah sel-sel mesenkimal yang diperoleh dari mesodermal dan *neural crest progenitor cells* dan pembentukannya membutuhkan differensiasi dari progenitors menjadi proliferasi preosteoblas, osteoblas menghasilkan matriks tulang, dan akhirnya menjadi osteosit atau sel pelapis tulang/ *bone-lining cells*. Osteoblas menghasilkan kolagen, proteoglikan dan glikoprotein untuk pembentukan tulang baru pada daerah permukaan tulang.

Secara histologis, osteoblas berbentuk kuboid, sel berinti tunggal dengan sitoplasma basofilik kuat yang tampak berpusat di sepanjang permukaan tulang. (Graber dkk, 2016) Bentuk prekursor osteoblas mengalami diferensiasi menjadi osteoblas pada permukaan matriks tulang setelah preosteoblas berhenti mengalami proliferasi. Osteoblas dewasa yang aktif mempunyai nukleus besar, struktur golgi dan retikulum endoplasma yang luas (Priyatmoko D, 2014).

Osteoblas menghasilkan OPG yang berperan untuk menghambat osteoklas dengan interupsi ikatan RANKL dan RANK. Selain itu, proliferasi osteoblas diatur oleh TGF- β yang juga berfungsi sebagai pembentuk matriks tulang. (Krishnan dkk, 2006; Kikuta dkk., 2020) Proses pematangan osteoblas juga dipengaruhi sebagian besar oleh BMP (*Bone Morphogenetic Protein*). Diferensiasi osteoblas, dikontrol oleh RUNX2 (*Runt-Related Transcription Factor 2*). Respon seluler terkait dalam pergerakan gigi ortodonti akan dibahas rinci berikut ini.

2.6 Respon Seluler Pergerakan Gigi Ortodonti



Gambar 2.10 Resorpsi akar pada daerah tekanan (Yamaguchi dkk, 2021).

2.6.1 Interleukin-1 (IL-1)

Banyak sitokin inflamasi telah terlibat dalam pergerakan gigi dan tulang, termasuk IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, *tumor necrosis factor alpha*

(TNF α), *interferon gamma* (IFN γ), dan faktor diferensiasi osteoklas (ODF). Salah satu sitokin inflamasi yang memiliki peran langsung dalam respon dentoalveolar terhadap beban ortodonti adalah IL-1. IL-1 memiliki 2 bentuk, α dan β , yang dikode oleh gen yang berbeda. Telah dilaporkan bahwa *interleukin* ini memiliki aksi biologis yang serupa, termasuk menarik leukosit dan menstimulasi fibroblas, sel endotel, osteoklas, dan osteoblas untuk mendorong resorpsi tulang dan menghambat pembentukan tulang (Luppanapornlarp dkk, 2017).

Sitokin adalah senyawa kimia yang menjadi sarana komunikasi antar sel-sel terkait dalam sistem imun, di antaranya adalah *Interleukin*, *Interferon*, dan *Tumor Necrosis Factor*. Sitokin ada yang bersifat proinflamasi yaitu IL-1 yang mengaktifkan pembentukan osteoklas dan resorpsi tulang pada sisi yang ditekan, serta sitokin antiinflamasi seperti OPG dan TGF- β yang menghambat pembentukan osteoklas dengan cara meningkatkan osteoblas pada sisi regangan (Shroff B, 2016).

IL-1 adalah polipeptida utama yang diproduksi oleh sel-sel fagosit mononuklear yang mendorong respons proinflamasi. Salah satu jenis sel yang terpengaruh adalah osteoblas, menghasilkan stimulasi kuat resorpsi tulang *in vitro* dan *in vivo* dengan menginduksi osteoblas untuk meningkatkan aktivitas osteoklas. IL-1 diproduksi oleh makrofag dan fibroblas yang berfungsi untuk menginduksi *prostaglandin- E2* (PGE2) dan IL-6 dan juga berperan dalam aktivitas osteoklas. IL-1 berperan dalam menstimulasi pembentukan osteoklas. (AL-Asmari dkk, 2020) IL-1 dapat merangsang fungsi osteoklas secara langsung dan merupakan sitokin yang paling kuat yang ditemukan pada metabolisme tulang dan pergerakan gigi ortodonti. Sekresi IL-1 akan merangsang osteoklas untuk meningkatkan resorpsi tulang dan menghambat pembentukan tulang (Luppanapornlarp dkk, 2017).

IL-1 α adalah bagian yang tidak biasa dari family IL-1 karena IL-1 α ditemukan secara konstitutif dalam tipe sel epitel dan mesenkim subjek sehat, sedangkan IL-1 β terutama diinduksi dalam kondisi penyakit. Dari kedua bentuk ini, IL-1 β adalah yang paling ampuh untuk resorpsi tulang dan penghambatan pembentukan tulang.

IL-1 β merupakan sitokin paling kuat untuk merangsang aktivitas osteoklas dan menarik leukosit dan mediator sel lainnya untuk memproses remodeling tulang. IL-1 β adalah mediator polipeptida pertama dari fungsi sel imun untuk mengatur resorpsi tulang dan pembentukan tulang melalui tekanan mekanis. Selain itu, IL-1 β adalah salah satu mediator kimia inflamasi yang menginduksi sekresi zat penghasil nyeri. Yang penting, IL-1 β diproduksi oleh ligamentum periodontal dalam jumlah yang cukup untuk berdifusi ke dalam *gingival crevicular fluids* (GCF), dan dapat diidentifikasi sebagai biomarker pergerakan gigi ortodonti. Luppapornlarp dkk (2017) mempelajari gaya ortodonti optimal, kadar IL-1 β , nyeri akibat pergerakan gigi ortodonti menggunakan besaran gaya kontinu yang berbeda dari sudut pandang yang lebih luas. Data penelitian ini menegaskan bahwa IL-1 β diekspresikan dalam GCF baik dari kontrol kaninus yang sehat tanpa gaya maupun gigi eksperimen yang mengalami gaya terus menerus baik gaya ringan atau lebih berat. Selain itu pada 24 jam, konsentrasi IL-1 β dari gaya yang lebih berat menunjukkan data tertinggi dibandingkan dengan yang lebih ringan (Shroff B, 2016).

2.6.2 Receptor Activator of Nuclear Factor κ B (RANK)

RANK awalnya ditemukan pada sel *dendritik* (DC) yang merupakan monosit yang terdiferensiasi kemudian nantinya yang memproduksi *antibody*. Sel T yang teraktivasi karena adanya respon inflamasi dan RANK yang diekspresikan pada sel *dendritik* (DC) meningkatkan kemampuan memproduksi antigen, sehingga menambah jumlah dan siklus sel sel T spesifik antigen serta meningkatkan respon imun sel T memori. RANK diekspresikan secara ekstensif dalam sel normal dan kelenjar susu dan beberapa sel kanker. Aktivasi mutasi RANK pada *ekson 1* RANK pada manusia, menumbuhkan pensinyalan *NF- κ B* yang dimediasi RANK dan perkembangan serta aktivitas osteoklas (Kumar dkk, 2022).

2.6.3 Osteoprotegerin (OPG)

OPG adalah reseptor yang dihasilkan dari turunan osteoblas yang mencegah resorpsi tulang yang berlebih dengan cara mengikat RANKL. OPG merupakan inhibitor alami untuk menghambat ikatan RANKL dengan RANK, sehingga tidak terjadi pembentukan osteoklas dan yang terjadi

adalah inaktivasi osteoklas sehingga resorpsi tidak terjadi resorpsi tetapi osteogenesis (Krishnan dkk, 2006).

Proses remodeling melibatkan osteoblas dan osteoklas melalui mekanisme signal parakrin dan endokrin. Osteoklas merupakan sel dengan beberapa inti sel dan berkembang dari *hematopoietic stem cells* serta memiliki fungsi dalam meresorpsi tulang, sedangkan osteoblas memiliki fungsi sebagai penghasil matriks organik yang terdiri atas protein kolagen dan nonkolagen serta mengatur proses mineralisasi kalsium fosfat pembentuk osteoid. Osteoblas berkembang dari osteoprogenitor yang terdapat di bagian dalam periosteum dan sumsum tulang. Proses diferensiasi osteoblas merupakan salah satu faktor penting dalam proses remodeling tulang. Proses proliferasi dan diferensiasi osteoblas diatur oleh *bone growth factor* yang dihasilkan oleh osteoblas. *Growth factor* yang berperan diantaranya *Insulin Growth Factor* (IGF I dan II), *Bone Morphogenic Proteins* (BMPs), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), dan *Platelet-Derived Growth Factor* yang bekerja secara autokrin dan parakrin, serta hormon estrogen (Krishnan dkk, 2006).

Osteoblas mengekspresikan dua sitokin yang penting untuk osteoklastogenesis yaitu M-CSF dan ekspresi RANKL. Osteoblas juga menghasilkan OPG, reseptor umpan untuk RANKL, yang menghambat interaksi antara RANKL dan RANK. Faktor-faktor perangsang resorpsi tulang bekerja pada osteoblas untuk mengatur ekspresi RANKL dan OPG. *Nuclear factor Of activated T cell* (NFATc1) adalah faktor transkripsi master untuk diferensiasi osteoklas (Krishnan dkk, 2006).

Osteoblas mengekspresikan RANKL sebagai bentuk terkait membran dalam menanggapi faktor-faktor perangsang resorpsi tulang seperti 1 α , 25- dihidroksivitamin D3 [1 α , 25 (OH) 2 D3], paratiroid hormon (PTH), prostaglandin E2 (PGE2), dan IL-1. Osteoklas prekursor mengekspresikan c-Fms (reseptor M-CSF) dan RANK (reseptor RANKL) dan berdiferensiasi menjadi osteoklas dengan adanya M-CSF dan RANKL. Osteoblas juga menghasilkan osteoprotegerin (OPG), yang menghambat osteoklastogenesis dengan menghalangi interaksi RANKL-RANK. Osteoklas muncul oleh bergabungnya myeloid hematopoietic precursors yang

terbentuk di sumsum tulang. Osteoklas prekursor ditarik dari sumsum tulang ke aliran darah oleh *chemokines* (seperti M-CSF, RANKL) dan disirkulasi hingga osteoklas prekursor tertarik kembali ke tulang. Jalur yang mendominasi mengatur diferensiasi osteoklas adalah jalur RANKL / RANK/ OPG (Krishnan dkk, 2006).

Jalur ini didasarkan pada osteoblas yang mempromosikan diferensiasi osteoklas melalui presentasi membrane RANKL dan pengikatan faktor dengan reseptor membran RANK pada prekursor osteoklas mononuklear. Diferensiasi osteoklas juga dimodulasi oleh M- CSF. Diferensiasi osteoklas oleh RANKL dihambat oleh *decoy* reseptor osteoprotegerin (OPG), yang juga diproduksi oleh osteoblas (Krishnan dkk, 2006).

2.6.4 Transforming Growth Factor- β (TGF- β)

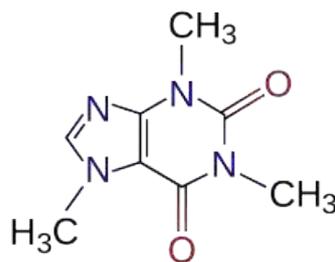
TGF- β biasanya digambarkan sebagai molekul dengan kemampuan untuk merangsang atau meningkatkan pertumbuhan sel, proliferasi dan diferensiasi, sehingga mampu mengatur berbagai proses seluler yang terlibat dalam pengembangan, pemeliharaan jaringan homeostatis, dan penyembuhan luka. Berbagai jenis mediator sesuai dengan definisi faktor pertumbuhan, termasuk serangkaian sitokin, seperti TGF- β . TGF- β adalah sitokin pleiotropik yang dapat mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi dan produksi matriks. Sinyal TGF- β mengontrol perkembangan dan homeostasis berbagai jaringan somatik. TGF- β berperan dalam diferensiasi sel, proliferasi, adhesi, apoptosis, produksi substrat ekstraseluler pada fibroblas dan tulang alveolar pada jaringan periodontal. Studi terbaru telah berfokus pada keterlibatan TGF- β dalam metabolisme tulang. Reseptor TGF- β 1(TGF- β 1) berperan dalam metabolisme tulang yang mengatur proliferasi osteoblas. Ekspresi TGF- β 1 disebabkan oleh gaya tekanan (*compression force/CF*). TGF- β memiliki sifat anabolik, meningkatkan proliferasi dan kemosistesis sel ligamen periodontal dan meningkatkan ekspresi COL-I. TGF- β memiliki sifat anabolik pada jaringan tulang, menstimulasi osteoblas prekursor dan mendorong diferensiasi, dan meningkatkan produksi protein matriks tulang. Ekspresi TGF- β diketahui meningkat selama perawatan *orthodontic tooth movement*, yang diamati pada osteoblas pada zona

regangan, dan osteoklas pada zona tekanan, yang menunjukkan besarnya peran sitokin ini dalam proses pergerakan gigi (Krishnan V, 2015) (Kikuta dkk., 2020).

2.7 Kafein

2.7.1 Definisi Kafein

Kafein dengan struktur kimia 1,3,7-metilxantin adalah famili dari golongan *metilxantin* dan merupakan substansi psikoaktif yang sering dikonsumsi dan terkandung dalam kopi, teh, dan minuman berkarbonasi (Kumar dkk, 2022).



Gambar 2.11 Struktur Kimia Kafein 1,3,7 – methylxanthine. (Violota R.E., 2011)

Kafein merupakan senyawa terpenting dalam biji kopi. Kafein dapat bereaksi dengan asam, basa, dan logam berat dalam asam. Bersifat basa *monocidic* yang lemah dan dapat memisah dengan penguapan air. Dengan asam, kafein akan bereaksi dan membentuk garam yang tidak stabil, sedangkan dengan basa akan membentuk garam yang stabil. Kafein mudah terurai dengan alkali panas membentuk kafeidin. Kafein disintesis dalam pericarp dan dapat larut dalam air, mempunyai aroma wangi tetapi memberikan cita rasa yang pahit (Agustin dkk, 2009).

Kafein merupakan senyawa alkaloid yang terkandung secara alami pada lebih dari 60 jenis tanaman. Kafein diproduksi secara komersial dengan cara diekstraksi dari tanaman tertentu atau diproduksi secara sintesis. Produksi kafein bertujuan untuk memenuhi kebutuhan industri minuman. Menurut FDA (*Food Drug Administration*), dosis kafein yang diizinkan 100-

200 mg/hari, sedangkan menurut SNI 01-7152-2006 batas maksimum kafein dalam makanan dan minuman yaitu 150 mg/hari dan 50 mg/sajian (Rahadian, 2009).

Kafein juga biasanya digunakan untuk minuman non alkohol seperti cola yang biasanya mengandung 10-50 mg kafein. Coklat juga terbuat dari kakao yang mengandung sedikit kafein. Efek stimulan yang lemah dari coklat merupakan kombinasi dari *theobromine* dan *theophylline* sebagai kafein (Rahadian, 2009).

Kafein yang merupakan turunan *methylxanthine* yang ditemukan pada berbagai jenis makanan dan obat. Kafein merupakan zat yang paling sering dikonsumsi di dunia. Tingkat seluler dan molekuler, kafein memiliki beberapa aksi yang melibatkan phosphodiesterase, reseptor adenosin, prostaglandin, dan mediator inflamasi. Mediator inflamasi yang terlibat adalah IL-6 dan TGF- β 1. Kafein mampu meningkatkan jumlah IL-6 sehingga mempercepat proses inflamasi. Penelitian pemberian kafein murni sebanyak 1,35 mg / 100 g berat badan tikus *Sprague dawley* yang dilarutkan 2 ml air menunjukkan hasil meningkatkan jumlah TGF- β 1 dan mempercepat proses remodeling tulang alveolar (Rahadian, 2009 ; Severini dkk., 2017).

2.7.2 Jenis Kopi

Jenis kopi yang banyak beredar di Indonesia adalah kopi Robusta dan kopi Arabika. Kandungan kafein dalam biji kopi Robusta lebih banyak dibandingkan pada kopi Arabika. Pada kopi Robusta terdapat 2% kandungan kafein (Widyotomo dkk, 2011).

Tabel 2.4 Data kafein berdasarkan jenis minuman

Beverage category	Beverage type/description	Caffeine content	
		(mg/fluid ounce)	(mg/8 fluid ounces)
Coffee			
Caffeinated	Regular, brewed, non-specialty, brand not specified	11.9	95.2
	Regular, brewed, brand specified, including K cups and other single-serve varieties	9.4-20.6	75.2-164.8
	Regular, instant, brand or no brand specified	9.4	75.2
	Prepared from flavored mix, all varieties	6.0	48.0
	Specialty coffees, with additional ingredients (e.g., latte, mocha, cappuccino, Americano)	7.9-15.8	63.2-126.4
	Specialty coffee, espresso	46.7-82.8	373.6-502.4
	Ready-to-drink, bottled or canned	4.1-20.0	32.8-160.0
Decaffeinated	All types including regular, brewed, specialty, brand or brand not specified, ready-to-drink, bottled or canned	0.25	2.0
Carbonated soft drinks			
Cola	All types, caffeinated, regular or diet, including with added flavors (e.g., cherry cola), brand not specified	3.0	24.0
Cola	All types, caffeinated, regular or diet, including with added flavors, brand specified	3.0-5.8	24.0-46.4
Citrus	All types, caffeinated, brand not specified	4.6	36.8
Citrus	All types, caffeinated, brand specified	4.6-5.9	36.8-47.2
Other flavors	All types, caffeinated, regular or diet, brand not specified	2.4-3.4	19.2-27.2
Other flavors	All types, caffeinated, regular or diet, brand specified	1.9-6.9	17.2-55.2
Tea			
Black	All types brewed, caffeinated, brand or no brand specified	5.9	47.2
Green	All types brewed, caffeinated, brand or no brand specified	3.1	24.8
White	All types brewed, caffeinated, brand or no brand specified	1.9	15.2
Powdered, instant	All types, brand or no brand specified	1.4-5.9	11.2-47.2
Ready-to-drink, bottled	Caffeinated, regular or diet, brand not specified	2.0	16.0
Ready-to-drink, bottled	Caffeinated, regular or diet, brand specified	0.625-8.1	5.0-40.8
Energy drinks/shots			
Drinks	Generic, brand not specified, diet or regular	10.0	80.0
	Brand specified, bottles or cans, diet or regular	3.4-20.5	27.2-164.0
Shots	Generic, brand not specified	80.0	480
	Brand specified	40.0-69.0	320.0-552.0
Chocolate milk or chocolate beverages	Including cocoa, bottled ready-to-drink or pre-prepared home, prepared from mix or syrup	0.2-2.0	1.6-16.0

Berdasarkan Tabel 2.2 dapat disimpulkan bahwa kandungan kafein pada kopi paling banyak daripada minuman teh dan coklat yang secara alami memiliki kandungan kafein tersebut.

2.7.3 Efek Konsumsi Kafein

Pada sistem saraf pusat, kafein berpengaruh dalam mencegah rasa kantuk, menaikkan daya tangkap panca indera, mempercepat daya pikir dan mengurangi rasa lelah. Kafein diabsorpsi sempurna dalam sistem pencernaan dalam waktu 30-60 menit. Kadar atau level maksimum yang diperbolehkan adanya kafein dalam tubuh tak lebih dari 12 mikro gram dalam setiap 1 mL urin (Rahadian, 2009). Konsumsi harian kopi yang normal dan aman bagi tubuh dan kesehatan ialah sekitar 2-4 kali penyajian. Dalam setiap sajian, terkandung 100 mg kafein (Rahadian, 2009). Kontribusi positif yang diberikan oleh senyawa aktif dalam kafein memang berdampak baik untuk kesehatan tubuh, tetapi kontribusi negatif yang diberikan oleh kafein juga perlu dipertimbangkan. Kafein dapat menghalangi penyerapan kalsium ke dalam tubuh dan menghambat penghancuran lemak. Tidak hanya

menghalangi penyerapan kalsium, kafein juga mengurangi kadar kalsium dan mengeluarkannya melalui urin yang berakibat pada merosotnya kepadatan tulang dan gigi (Septriani, 2013).

Selain memberikan manfaat positif bagi tubuh, kafein juga memberikan manfaat negatif. Observasi terkini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kafein dengan kadar homosistein dalam tubuh berbanding lurus. Kadar asupan kafein yang tinggi akan meningkatkan konsentrasi plasma homosistein yang akan meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler. Konsumsi kafein lebih dari 300 mg/hari menyebabkan efek negatif pada metabolisme kalsium, termasuk meningkatkan konsentrasi kalsium pada urin dan plasma, dan menurunkan kepadatan mineral tulang. (Rapuri dkk, 2007) Konsumsi kafein telah diketahui dapat menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang dan meningkatkan resiko fraktur pinggang. Beberapa literatur beranggapan bahwa kafein menurunkan ekspresi VDR (*Vitamin D Receptor*) dan berpengaruh pada aktivitas osteoblas yang dapat menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang. Sel osteoblas mengekspresikan VDR dan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Vitamin D3) secara langsung dan dapat memodulasi proliferasi seluler serta menstimulasi proses differensiasinya. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ merupakan regulator homeostasis kalsium utama dalam tubuh dan dikenal sebagai regulator osteoblas dalam pembentukan tulang serta regulator osteoklas pada resorpsi tulang (Yi, J. dkk, 2016). Kafein meningkatkan konsentrasi *cAMP* dan secara konsekuen mengaktivasi protein A kinase (PKA) yang menyebabkan kehilangan kalsium lewat urin. Rendahnya konsentrasi kalsium dalam serum menyebabkan tersekresinya hormon paratiroid (PTH) yang menstimulasi penurunan kepadatan mineral tulang. Dalam jangka panjang, kafein menginduksi tingginya absorpsi kalsium dalam usus yang dapat memicu peningkatan produksi vitamin D3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), sehingga keseimbangan kalsium kembali normal dan menurunkan kepadatan mineral tulang yang hanya bersifat sementara kemudian akan kembali ke level normal melalui regulasi neuro-hormonal (Violota R.E., 2011).

2.7.4 Efek Kafein terhadap Pergerakan Gigi Ortodonti

Kandungan senyawa kimia kafein dapat menginduksi proses pergerakan gigi ortodonti dengan meningkatkan jumlah osteoklas di daerah tekanan. Kafein dengan dosis rendah dapat memicu COX-2 dan PGE2 yang meregulasi peningkatan RANKL di osteoblas, yang menghasilkan peningkatan pembentukan sel osteoklas. Melalui dua cara kafein dapat meningkatkan konsentrasi *cyclic adenosine monophosphat* (cAMP) yang merupakan mediator untuk menurunkan regulasi dari proliferasi osteoblas. Cara pertama, kafein menghambat fosfodiester yang dapat merusak cAMP dan kedua, kafein menginduksi peningkatan PGE2 secara *in vitro* maupun *in vivo*. Tingginya konsentrasi PGE2 dapat meningkatkan regulasi osteoklas dan menghambat sintesis kolagen yang mengarah pada percepatan resorpsi tulang dan keterlambatan aposisi sehingga terjadi penurunan kepadatan mineral tulang. Penurunan kepadatan mineral tulang dapat mengarah pada percepatan remodeling tulang dan menimbulkan pergerakan gigi ortodonti, sehingga dapat mempercepat waktu terapi perawatan ortodonti. Efek pemberian kafein dengan dosis tinggi akan menahan proliferasi dan diferensiasi sel osteoblas, bukan menghambat kerja sel osteoblas yang bertugas untuk melakukan perbaikan/aposisi pada tulang, sehingga berpengaruh pada penurunan kepadatan mineral tulang. Walaupun kafein memiliki efek samping berupa penurunan kepadatan mineral tulang, efek yang ditimbulkan hanya bersifat sementara dan dapat kembali (Jianru Yi dkk., 2013).

2.7.5 Kopi Arabika (*Coffee Arabica*)

2.7.5.1 Gambaran dan 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 muncul pada ketiak daunnya. Buah kopi tersusun dari kulit buah (*sepicalp*), 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 anti-hiperlipidemia, antiselulit, antiinflamasi, dan antioksidan (AL-Asmari dkk, 2020).

2.7.5.2 Kandungan Kopi Arabika

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. 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.(AL-Asmari dkk, 2020) Kafein bersifat alkaloid dan nama kimianya adalah 1,3,7-trimethylxanthine. Dalam berbagai fungsi fisiologis, ia bertindak sebagai antagonis nonselektif terhadap reseptor adenosin (Niara dkk, 2018).

2.7.5.3 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 yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi (Fadhila ZI dkk, 2021; Gorecki, 2020; Caporali dkk, 2022).

Flavanoid dalam daun kopi arabika juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Selain daun, bagian yang sering digunakan dalam pemanfaatan kopi arabika yaitu biji kopinya. Biji kopi arabika memiliki beberapa aktivitas di antaranya sebagai antihiperlipidemia, antiselulit, dan antihiperurisemia. Biji kopi arabika mengandung senyawa polifenol yaitu senyawa asam klorogenat yang dapat menurunkan kadar glukosa dalam dan juga memiliki aktivitas menghambat enzim xantin yang mengakibatkan kadar asam urat menurun. Biji kopi mengandung golongan alkaloid seperti kafein, kafein memiliki aktivitas sebagai antiselulit dengan mengurangi lipogenesis dan meningkatkan lipolisis (AL-Asmari dkk, 2020).

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, kafein, dan tanin yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Blinová dkk., 2017).

Tanaman kopi arabika diformulasikan dalam beberapa bentuk sediaan farmasi di antaranya gel *scrub*, *gel-cream*, *lipbalm*, *body scrub cream*, *body splash*, gel nanopartikel. Gel *scrub* adalah pembersih wajah bekerja dengan pengelupasan sel-sel kulit mati sehingga kulit tidak kusam dan lebih halus. Kandungan kafein di dalam kopi arabika membuat kulit menjadi halus dan lembab sehingga membuat kulit terasa lebih halus dan kencang sehingga cocok dibuat gel scrub wajah. Dalam penelitian pembuatan sediaan gel scrub wajah yang dilakukan oleh menggunakan formulasi karbopol 940 sebanyak 2% sebagai gelling agent, propil paraben sebanyak 0,1% sebagai pengawet, trietanolamin sebanyak 2% sebagai stabilisator gel, propilen glikol sebanyak 2% sebagai humektan dan aquadest sampai 100 % sebagai pelarut. Evaluasi formulasi kulit gel yang dilakukan meliputi penilaian kualitas fisik formulasi dan uji iritasi pada 3 ekor kelinci. Hasil evaluasi sediaan menunjukkan bahwa semua formulasi stripping gel berbentuk gel, partikel hitam, berbau khas, homogen, stabil setelah 6 siklus, pH (4,5-7,8), lengket (2300 detik), mudah menyebar (57 cm) dan viskositas (2000-4000 cP) menghasilkan respons iritasi kulit ringan pada uji iritasi kelinci (Putri dkk, 2021).

Formulasi sediaan gel, krim, gel-krim juga sudah dilakukan penelitian, ampas kopi arabika secara empiris sudah digunakan sebagai antiselulit karena kandungan kafein dari biji kopi arabika. Oleh karena itu, dibuatlah sediaan gel, krim, dan krim gel seperti yang dilakukan oleh memformulasikan ekstrak biji kopi arabika dalam ketiga bentuk sediaan tersebut (Nurman dkk., 2020).

2.8 Etanol

2.8.1 Definisi Etanol

Alkohol adalah golongan senyawa kimia alifatik yang mempunyai 1 gugusan – OH . Ada Berbagai bentuk alkohol yang dikenal : Etanol (Etil Alkohol), Metanol (Metil alkohol) dan isopropanol. Etanol atau etil alkohol, digunakan sebagai pelarut, antiseptik, campuran obat batuk, anggur obat, minuman keras dan minuman lain yang mengandung Alkohol.

Alkohol adalah suatu jenis cairan yang dalam ilmu kimia mempunyai rumus C_2H_5OH dengan nama Ethyl Alkohol atau Etanol. Ethyl alkohol atau Etanol ini adalah cairan jernih, tidak berwarna dan rasanya pahit. Nama Ethyl alkohol ini diberikan agar dapat diberikan dengan sekian banyak jenis alkohol lainnya, baik yang berupa cairan sampai yang berwujud padat.

2.8.2 Kandungan Etanol

Sebagian besar minuman beralkohol yang dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia merupakan minuman yang termasuk dalam kategori C minuman beralkohol dengan kadar alkohol tinggi, yaitu sebesar 20% hingga 55%.

Berdasarkan ketentuan Standar Industri Indonesia (SII) dari Departemen Perindustrian RI, minuman berkadar Alkohol di bawah 20 % tidak tergolong minuman keras tapi juga bukan minuman ringan.

Sedangkan dalam Peraturan Menteri Kesehatan RI No 86/Men.Kes/Per/IV/1977 tanggal 29 April 1977 yang mengatur produksi dan peredaran minuman keras, minuman keras adalah semua jenis minuman yang beralkohol tetapi bukan obat, yang meliputi 3 golongan yaitu:

1. Golongan A , dengan kadar etanol 1 sampai 5 %
2. Golongan B , dengan kadar etanol dari 5 % sampai 20 %
3. Golongan C , dengan kadar etanol dari 20 % sampai 55 %

Ada beberapa jenis minuman keras yang mengandung etanol (etil alkohol):

1. Anggur, mengandung etanol antara 7 % sampai 22 %, tapi umumnya 12-14 %. Anggur merah mengandung etanol kira-kira 10 %. Champagne atau disebut juga "sparkling wine" , mengandung etanol 10 – 13 % tapi bisa mencapai 20 %. Port dan Sherry merupakan minuman keras dengan kandungan etanol 20 % atau lebih
2. Golongan Bir, mengandung etanol antara 4 % sampai 7 %. Ale, porter dan birhitam mengandung etanol 6 – 8 % .
3. Tuak merupakan hasil fermentasi nira atau enau, Pongas hasil fermentasi beras ketan, dan tape, mengandung etanol sampai 8 %.
4. Minuman keras yang dihasilkan dengan cara destilasi antara lain :

Gin (37-45 % etanol), whiskey (37 – 53 % etanol), Brandy (37 – 43 % etanol).

2.8.3 Efek Konsumsi Etanol

Metabolit metanol berupa senyawa formaldehid dan formiat yang mengandung bahan toksik. Isopropanol atau isopropil alkohol digunakan sebagai disinfektan dapat sampai 70 %, terdapat pada after shave lotion, cairan pembersih, dan juga anti freeze. Etanol atau etil alkohol , digunakan sebagai pelarut, antiseptik, campuran obat batuk, anggur obat, minuman keras dan minuman lain yang mengandung alkohol . Keracunan etil alkohol melalui mulut (termasuk dengan sengaja minum alkohol) dan diserap melalui kulit pada waktu mengompres dengan alkohol. Hampir 95 % etil alkohol dalam tubuh akan teroksidasi menjadi aetaldehid dan asam asetat sedangkan 5 % sisanya akan dieksresi / dibuang melalui air kencing .

Efek etanol atau etil alkohol dalam tubuh yaitu melintasi penghalang plasenta dan dapat menghambat pertumbuhan atau berat janin, menciptakan stigmata wajah khas, merusak neuron dan struktur otak, yang dapat mengakibatkan masalah psikologis atau perilaku, dan menyebabkan kerusakan fisik lainnya (Sindrom Alkohol Janin atau FAS). Etanol yang bersirkulasi menghambat hidroksilasi vitamin D3 di hati, sehingga menyebabkan homeostasis kalsium. Dalam kasus seperti itu, sintesis PTH meningkat, meningkatkan keseimbangan fungsi seluler menuju peningkatan resorpsi jaringan mineral, termasuk resorpsi akar, untuk mempertahankan kadar normal kalsium dalam darah. Pecandu alkohol kronis yang menerima perawatan ortodonti berisiko tinggi mengalami resorpsi akar yang parah selama perawatan ortodonti (Arnett dkk, 2013).

Mengonsumsi Alkohol dalam jumlah besar setiap hari secara kronis dapat menyebabkan komplikasi parah, seperti seriosis hari, neuropati, osteoporosis, dan patah tulang spontan. Etanol yang bersirkulasi menghambat hidroksilasi vitamin D3 di hati. Peningkatan sintesis hormone paratiroid. Peningkatan resorpsi jaringan mineral, termasuk akar gigi. Risiko tinggi terjadinya resorpsi akar yang parah selama perawatan ortodonti.

Efek toksik yang disebabkan oleh etanol telah dikaitkan dengan

kemungkinan hilangnya tulang alveolar yang diintensifkan oleh konsumsinya.

Efek berbahaya etanol di rongga mulut tampaknya sebanding dengan pola paparan alkohol. Induksi enzimatik, pengubah imun, serta pembentukan sementum dan pengurangan aktivitas osteoblas telah disarankan untuk gangguan kesehatan rongga mulut terkait alkohol. Mekanisme patogen yang tepat yang mendasari efek berbahaya etanol telah diselidiki secara ekstensif, namun telah digambarkan bahwa kerusakan inflamasi dan oksidatif adalah dua jalur penting pada kerusakan jaringan terkait alkohol. (Shirazi dkk., 2017)

2.8.4 Efek Etanol terhadap Pergerakan Gigi Ortodonti

Hingga saat ini, efek etanol pada fibroblas ligamentum periodontal dalam konteks tekanan mekanis atau pergerakan gigi ortodontik belum jelas. Kehilangan tulang periodontal dan peningkatan proses inflamasi telah diamati selama konsumsi alkohol kronis pada model hewan. Studi-studi ini menunjukkan bahwa etanol memiliki efek stimulasi langsung pada osteoklas dan osteoklastogenesis, sedangkan biomarker osteoblas terganggu pada tikus. Bannach dkk. melaporkan kehilangan tulang periodontal yang signifikan pada model tikus setelah pemberian etanol selama fase pertumbuhan. Berkurangnya kepadatan tulang dan penghambatan pembentukan sementum akar juga telah diamati, yang dapat meningkatkan resorpsi akar gigi dengan kurangnya aksi reparatif sementoblas untuk meregenerasi kerusakan. Konsumsi alkohol juga dilaporkan meningkatkan risiko periodontitis pada usia muda. Pengamatan ini, bagaimanapun, berbeda dengan laporan efek penghambatan alkohol (etanol dan propanolol) pada aktivitas osteoklas dan osteoblas. Karena situasi data yang kontradiktif dan ambigu, efek etanol pada jaringan periodontal dan selama pergerakan gigi ortodonti (OTM) masih belum jelas dan memerlukan penelitian lebih lanjut. (Berman NK dkk., 2022)

Alkaline *phosphatase* (ALP) terkait dengan pembentukan tulang dan memiliki aktivitas yang lebih tinggi pada ligamen periodontal seperti pada jaringan ikat lainnya. Ekspresi ALP dapat diinduksi oleh OPG dan

mendorong maturasi pra-osteoblas. Stimulasi fibroblas ligamentum periodontal dengan 1,79% etanol meningkatkan ekspresi gen ALPL secara signifikan, menunjukkan efek pembentukan tulang dari konsentrasi etanol yang tinggi pada fibroblas ligamentum periodontal. Sel-sel ini juga menunjukkan beberapa kemiripan dengan osteoblas, yang tidak hanya terlibat dalam pembentukan tulang, tetapi juga osteoklastogenesis melalui kemampuannya untuk mengekspresikan RANKL. Ekspresi ALP yang meningkat oleh fibroblas ligamentum periodontal selama aplikasi gaya kompresi dengan adanya etanol dapat menyebabkan peningkatan osteoblastogenesis dan peningkatan sintesis RANKL, yang pada gilirannya dapat mendorong osteoklastogenesis di area regangan ligamen periodontal selama pergerakan gigi ortodonti (Berman NK dkk., 2022).

2.9 Tabel Sintesis Penelitian

No.	Judul Jurnal	Penulis	Tahun	Kesimpulan
1.	Caffeine increases PGE2 levels at compression and tension areas during orthodontic tooth movement.	Herniyati dkk.	2018	Kafein meningkatkan kadar PGE2 dan memicu pembentukan osteoklas serta meningkatkan efisiensi pergerakan gigi selama perawatan ortodonti.
2.	Alcohol Induced Osteopenia Can Cause Accelerated Orthodontic Tooth Movement in Male Wistar Rats.	Ahmad Akhoundi MS, Mirhashemi A, Sheikhzadeh S, Ansari E, Kheirandish Y, Momeni N, dkk.	2016	Pemberian alkohol dapat menyebabkan penurunan kepadatan tulang sehingga mempercepat pergerakan gigi ortodonti.
3.	The effects of binge-pattern Alcohol consumption on orthodontic tooth movement.	Araujo CM, Johann ACBR, Camargo ES, Tanaka OM.	2014	Etanol 20% menyebabkan resorpsi tulang lebih sedikit pada akhir pergerakan gigi, sehingga menunjukkan keterlambatan pergerakan gigi.
4.	Effect of acute administration of nicotine and etanol on tooth movement in rats.	Araujo CM, dkk.	2018	Nikotin dan etanol tidak mempengaruhi kecepatan pergerakan gigi. Walaupun nikotin mempengaruhi jumlah osteoklas, ketika nikotin dikaitkan dengan etanol, akan mengganggu pematangan serat kolagen selama gerakan ortodonti.
5.	Pengaruh Kafein Terhadap Ekspresi RANKL dan Jumlah Osteoklas Pada Pergerakan Gigi Ortodonti.	Herniyati.	2016	Pemberian kafein meningkatkan ekspresi RANKL dan jumlah osteoklas pada pergerakan gigi ortodonti, sehingga dapat menjadi alternatif mempercepat perawatan ortodonti.

6.	The effect of caffeine on orthodontic tooth movement in rats.	Shirazi M, Vaziri H, Salari B, Motahhari P, Etemad-Moghadam S, Dehpour AR.	2017	Efek kafein selama perawatan ortodonti adalah penurunan resorpsi akar. Sehingga menghambat OTM.
7.	Effect of Caffeine Injection on Orthodontic Tooth Movement in Rats: An Experimental Study on Rats.	Amin Golshah , Khaled Omid, Nafiseh Nikkerdar, and Fatemeh Ghorbani.	2022	Injeksi kafein secara signifikan dapat meningkatkan OTM pada tikus.
8.	Effectiveness of Katuk Leaves Ethanol Extract to Amount of Osteoblast And Osteoclast in Orthodontic Treatment.	Herawati, H., Faramayuda, F., Darwis, R. S., Syarifah, S	2021	Ekstrak etanol dari daun katuk efektif meningkatkan jumlah osteoblast pada tulang alveolar marmut. Dosis 78,3 mg/BW paling efektif dalam meningkatkan jumlah osteoblas pada marmut.
9.	Combine Effect of Nicotine and Caffeine on Orthodontic Tooth Movement in Rats.	Naeem M. dkk.	2020	Penggunaan nikotin dan kafein menyebabkan peningkatan OTM.
10.	Caffeine May Enhance Orthodontic Tooth Movement Through Increasing Osteoclastogenesis Induced by Periodontal Ligamentum Cells Under Compression.	Yi, J., Yan, B., Li, M., Wang, Y., Zheng W., Li, Y.	2016	Konsumsi kafein, pada dosis spesifik tertentu, dapat meningkatkan OTM melalui peningkatan osteoklas togenesis.

Beberapa penelitian di atas telah meneliti tentang efek kafein dan etanol pada pergerakan gigi ortodonti, namun belum ada penelitian tentang perbandingan efek antara kafein dan etanol serta kombinasi efek kafein dan etanol pada pergerakan gigi ortodonti.

Pada penelitian di atas pula belum ditemukan penelitian yang membandingkan IL-1, RANK sebagai prekursor osteoklas dengan TGF- β dan OPG sebagai prekursor osteoblast pada perawatan ortodonti dengan tambahan kafein dan etanol. Begitupun penelitian tentang efek kafein dan etanol terhadap pergerakan gigi pada perawatan ortodonti belum ditemukan.

Oleh karena itu, penelitian ini selain melihat pengaruh kafein dan etanol serta kombinasi kafein dan etanol selama pergerakan gigi ortodonti pada ekspresi prekursor osteoklas yakni IL-1, RANK dan prekursor osteoblast yakni TGF- β dan OPG, juga melihat pengaruh kafein dan etanol serta kombinasi kafein dan etanol pada perubahan jarak pergerakan gigi selama perawatan ortodonti.