

ANALISIS PERBEDAAN JUMLAH SEL OSTEOKLAS DAN OSTEOLAS
SEBELUM DAN SETELAH PEMBERIAN ETANOL PADA PROSES
REMODELING TULANG SELAMA APLIKASI GAYA ORTODONTI PADA
TIKUS WISTAR (*Rattus novergicus*)

ANALYSIS OF OSTEOCLAST AND OSTEOBLAST CELL COUNT
BEFORE AND AFTER ETHANOL ADMINISTRATION DURING BONE
REMODELING PROCESS UNDER ORTHODONTIC FORCE
APPLICATION IN WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*)



NADIA SETIAWATI WIDJAJA
J055221001

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS ORTODONTI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2025



Optimized using
trial version
www.balesio.com

**ANALISIS PERBEDAAN JUMLAH SEL OSTEOKLAS DAN OSTEOLAS
SEBELUM DAN SETELAH PEMBERIAN ETANOL PADA PROSES
REMODELING TULANG SELAMA APLIKASI GAYA ORTODONTI PADA
TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

**NADIA SETIAWATI WIDJAJA
J055221001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS ORTODONTI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2025**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

**ANALYSIS OF OSTEOCLAST AND OSTEOBLAST CELL COUNT
BEFORE AND AFTER ETHANOL ADMINISTRATION DURING BONE
REMODELING PROCESS UNDER ORTHODONTIC FORCE
APPLICATION IN WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*)**

**NADIA SETIAWATI WIDJAJA
J055221001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS ORTODONTI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2025**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

**ANALISIS PERBEDAAN JUMLAH SEL OSTEOKLAS DAN OSTEOLAS
SEBELUM DAN SETELAH PEMBERIAN ETANOL PADA PROSES
REMODELING TULANG SELAMA APLIKASI GAYA ORTODONTI PADA
TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Dokter Gigi Spesialis
Ortodonti

Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti

Disusun dan diajukan oleh

NADIA SETIAWATI WIDJAJA
J055221001

Kepada

Pembimbing 1 :

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

Pembimbing 2 :

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



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS ORTODONTI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2025**

TESIS

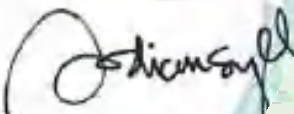
ANALISIS PERBEDAAN JUMLAH SEL OSTEOKLAS DAN OSTEOLAS SEBELUM DAN SETELAH PEMBERIAN ETANOL PADA PROSES REMODELING TULANG SELAMA APLIKASI GAYA ORTODONTI PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)

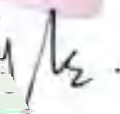
Disusun dan Diajukan Oleh
NADIA SETIAWATI WIDJAJA
J055221001

MEN.
PEM.

Mekesana, Desember 2025

Pemulaan :


Dr. drg. Ardiansyah S. P.
Subsp. DDT
NIP. 19790819200


Dr. drg. Ardiansyah S. P.
Subsp. DDT
NIP. 19790819200

Ketua Program Studi (KPS)

PPGGS Ortodonti FKG UNHAS



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

PENGESAHAN TESIS

ANALISIS PERBEDAAN JUMLAH SEL OSTEOKLAS DAN OSTEOLAS SEBELUM DAN SETELAH PEMBERIAN ETANOL PADA PROSES REMODELING TULANG SELAMA APLIKASI GAYA ORTODONTI PADA TIKUS WISTAR (*Rattus novvergicus*)

Disusun dan diajukan oleh

NADIA SETIAWATI WIDJAJA

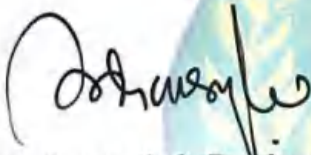
Nomor Pokok J055221001

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 16 Juli 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Makassar, 3 Desember 2025

Pembimbing I

Pembimbing II



Dr. drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp. Ort.

Subsp. DDTK (K)

NIP. 197908192006041001



drg. Nasyrah Hidayati, M. KG., Sp. Ort.

Subsp. DDPK (K)

NIP. 198812162019044001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)
PPDS Ortodonti FKG UNHAS



Dr. drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp. Ort.

Subsp. DDTK (K)

NIP. 197908192006041001

drg.



ad.Ed., Ph.D.

011001

Optimized using
trial version
www.balesio.com

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nadia Setiawati Widjaja

NIM : J055221001

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

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

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

Makassar, 16 Juli 2025



Nadia Setiawati Widjaja



Optimized using
trial version
www.balesio.com

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala limpahan rahmat dan karunia yang telah diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul Analisis Perbedaan Jumlah Sel Osteoklas dan Osteoblas Sebelum dan Setelah Pemberian Etanol pada Proses Remodeling Tulang Selama Aplikasi Gaya Ortodonti Pada Tikus Wistar (*Rattus novvergicus*).

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

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

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



husona, M. Kes., Sp. Ort., selaku dosen PPDGS Ortodonti yang telah memberikan kritik, saran, masukan, arahan dan bimbingan sehingga karya ilmiah ini dapat menjadi lebih baik,
Alwi, Sp. Ort. selaku dosen PPDGS Ortodonti FKG Unhas, memberikan kritik, saran, masukan, arahan dan bimbingan sehingga karya ilmiah ini dapat menjadi lebih baik,

11. Kedua orangtua, ayah **Wahjudi Widjaja**, ibu **Netty S. Dharma** serta kakak **Erwin S. Widjaja** yang telah memberikan kasih sayang, doa dan segala dukungan dalam bentuk moril dan materil yang tidak dapat tergantikan dengan apapun,
12. Teman-teman PPDGS Ortodonti atas bantuan, doa, dan dukungannya selama menempuh pendidikan PPDGS,
13. Serta semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam segala hal kepada penulis sampai saat ini hingga selesainya penyusunan tesis ini,

Penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dalam pembuatan tesis ini sehingga kritik dan saran sangat diharapkan penulis. Semoga tesis ini dapat bermanfaat untuk berbagai pihak dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, Juli 2025

Nadia Setiawati Widjaja



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Etanol merupakan komponen utama minuman beralkohol, yang diketahui bersifat toksik bagi organ dan mempengaruhi jalur persinyalan tulang serta homeostasis jaringan periodontal selama pergerakan gigi ortodonti dan remodeling tulang alveolar. **Tujuan:** untuk menganalisis perbedaan etanol terhadap ekspresi osteoblas dan osteoklas selama proses remodeling tulang alveolar pada pergerakan gigi ortodonti. **Metode:** Penelitian eksperimental laboratorium ini melibatkan 30 ekor tikus Wistar yang diberi *NiTi closed coil spring* pada rahang atas untuk menggerakkan gigi insisivus ke arah palatal. Tikus-tikus ini dibagi menjadi dua kelompok: kelompok K (kontrol), yang hanya diberi gaya ortodonti, dan kelompok P (perlakuan), yang diberi gaya ortodonti dan etanol. Penelitian dilakukan pada masing-masing kelompok selama 0, 3, dan 14 hari. Preparat histologis Hematoksilin-eosin (HE) dibuat untuk menghitung jumlah osteoblas dan osteoklas. **Hasil:** Jumlah osteoklas rata-rata secara signifikan lebih tinggi pada kelompok P2 ($10 \pm 1,58$) dibandingkan kelompok K2 ($6,60 \pm 0,54$) pada hari ke-3; perubahan ekspresi osteoklas dianalisis menggunakan *Independent T-Test* dengan perbedaan signifikan sebesar 0,001 ($p < 0,05$) sedangkan ekspresi osteoblas rata-rata secara signifikan lebih tinggi pada kelompok P3 ($12,40 \pm 1,82$) dibandingkan kelompok K3 ($9,20 \pm 1,48$) pada hari ke-14 nilai signifikan sebesar 0,016 ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** Penelitian ini menunjukkan bahwa etanol secara signifikan mempengaruhi ekspresi osteoklas pada hari ketiga dan osteoblas pada hari keempat belas selama empat belas hari pergerakan gigi ortodonti.

Kata kunci: Etanol, Osteoblas, Osteoklas, Pergerakan Gigi Ortodonti



ABSTRACT

Introduction: Ethanol is the main component of alcoholic beverages, which are considered toxic for vital organs and affect bone and molecular signaling pathways to periodontium tissue homeostasis during orthodontic tooth movement and alveolar bone remodeling. **Objectives:** to determine the effect of ethanol on osteoblast and osteoclast expression during the alveolar bone remodeling process in orthodontic tooth movement. **Materials and Methods:** This laboratory experimental research involved 30 Wistar rats that applied closed coil springs in the maxilla to move incisive palatally. These rats were divided into two groups: group K, which was subjected to orthodontic force only, and group P, which was subjected to orthodontic force and ethanol. The experiment was conducted for the respective groups for 0, 3, and 14 days. Histological preparation of Hematoxylin-eosin (HE) was meticulously made and examined to calculate osteoblast and osteoclast expression. **Results:** Mean osteoclast expression was significantly higher in group P2 ($10 \pm 1,58$) than in group K2 ($6,60 \pm 0,54$) on day 3; changes in osteoclast expression were analyzed using Independent sample T-test with a significant difference of 0.001 ($p < 0.05$) meanwhile mean osteoblast expression was significantly higher on group P3 ($12,40 \pm 1,82$) than group K3 ($9,20 \pm 1,48$) on day 14 with significance difference of 0.016 ($p < 0.05$). **Conclusion:** This current study shows that ethanol significantly affects the expression of osteoclasts on day three and osteoblasts on day fourteen during 14 days of orthodontic tooth movement.

Keywords: Ethanol, Orthodontic Tooth Movement, Osteoblast, Osteoclast,



DAFTAR ISI

SAMPUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	vi
PRAKATA	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR GRAFIK	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Maloklusi	2
1.3 Pergerakan Gigi Ortodonti	3
1.4 Fase Pergerakan Gigi Ortodonti	7
1.5 Respons Tulang Alveolar selama Pergerakan Gigi Ortodonti	8
1.6 Jenis Gaya Ortodonti	10
1.7 Besar Gaya Ortodonti	11
1.8 Proses Remodeling Tulang.....	11
1.9 Osteoblas	15
1.10 Osteoklas	15
1.11 Etanol	16
1.12 Pengaruh Etanol terhadap Sistemik	17
1.13 Pengaruh Etanol terhadap Pergerakan Gigi Ortodonti	18
1.14 Hewan coba (<i>Rattus novergicus</i>)	20
1.15 Kerangka Teori.....	21
1.16 Kerangka Konsep.....	22
1.17 Rumusan Masalah	23
1.18 Tujuan Penelitian	23
1.19 Manfaat Penelitian	23
1.20 Batasan Penelitian.....	23
REVISI PENELITIAN	24
DAFTAR PUSTAKA	24
LAMPIRAN	xi



2.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	24
2.3 Populasi dan Sampel Penelitian	24
2.4 Identifikasi Variabel Penelitian	25
2.5 Definisi Operasional.....	25
2.6 Bahan dan Alat Penelitian.....	26
2.7 Konversi Dosis Etanol.....	27
2.8 Prosedur Penelitian.....	28
2.9 Alur Penelitian	31
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN.....	32
3.1 Hasil Penelitian	32
3.2 Pembahasan	40
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	44
4.1 Kesimpulan	44
4.2 Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	48



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Respon jaringan terhadap besar dan durasi tekanan	8
Tabel 1.2 Besar gaya untuk tiap pergerakan gigi ortodonti	11
Tabel 3.1 Jumlah sel osteoblas dan osteoklas terhadap lama pemberian etanol pada kelompok kontrol pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (<i>Rattus novergicus</i>)	32
Tabel 3.2 Jumlah sel osteoblas dan osteoklas terhadap lama pemberian etanol pada kelompok perlakuan pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (<i>Rattus novergicus</i>)	33
Tabel 3.3 Perbedaan jumlah sel osteoklas sebelum dan setelah pemberian etanol pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (<i>Rattus novergicus</i>)	34
Tabel 3.4 Hasil uji Post-Hoc sel osteoklas sebelum dan setelah pemberian etanol pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (<i>Rattus novergicus</i>)	35
Tabel 3.5 Perbedaan jumlah sel osteoblas sebelum dan setelah pemberian etanol pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (<i>Rattus novergicus</i>)	38
Tabel 3.6 Hasil uji Post-Hoc sel osteoblas sebelum dan setelah pemberian etanol pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (<i>Rattus novergicus</i>)	38
Tabel 3.7 Pengaruh Kelompok dan Hari Pengujian terhadap Jumlah Sel Osteoblas dan Osteoklas.	40



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Struktur periodontal dan angulasi serabut ligamen periodontal.....	4
Gambar 1.2 Diagram piezoelektrik: ketika gaya diaplikasikan pada struktur kristal seperti tulang atau kolagen, aliran arus yang dihasilkan cepat menghilang. Ketika gaya dilepaskan, terbentuk aliran arus yang berlawanan. Efek piezoelektrik ini disebabkan karena adanya migrasi elektron didalam kristal yang terdistorsi oleh gaya yang diberikan dan kemudian akan kembali ke bentuk asalnya ketika gaya dihilangkan (Proffit dkk., 2019)	5
Gambar 1.3 Area elektropositivitas dan elektronegativitas (Potensial bioelektrik) ...	6
Gambar 1.4 Regulasi osteoklastogenesis oleh osteoblas	10
Gambar 1.5 Diagram representasi gaya ortodonti. (A) Gaya Continue (B) Gaya Interrupted (C) Gaya Intermittent	11
Gambar 1.6 Pergerakan gigi dengan gaya ringan, sisi tekanan - sesaat setelah hialinisasi. (A) Permukaan akar. (B) Sisa-sisa jaringan yang sebelumnya terhialinisasi. (C) Ruang sumsum tulang di tulang alveolar. (D) Resorpsi frontal tulang. (E) Pembentukan tulang di ruang sumsum tulang sebagai respons terhadap resorpsi tulang di sisi ligamen periodontal	12
Gambar 1.7 Diagram perubahan setelah penerapan gaya ortodonti ringan.....	13
Gambar 2.1 Ilustrasi hewan coba dengan aplikasi gaya menggunakan NiTi closed coil spring 50 gf (wire tambahan dimasukkan ke dalam ujung closed coil spring) antara molar kanan atas pertama dan gigi insisivus atas.....	28
Gambar 3.1 Ekspresi osteoklas pada hari ke-0. Kelompok Kontrol (K1) = Gaya Ortodonti (50 gf), Kelompok Perlakuan (P1) = Gaya Ortodonti (50 gf) + Etanol	37
Gambar 3.2 Ekspresi osteoklas pada hari ke-3. Kelompok Kontrol (K2) = Gaya Ortodonti (50 gf), Kelompok Perlakuan (P2) = Gaya Ortodonti (50 gf) + Etanol	37
Gambar 3.3 Ekspresi osteoblas pada hari ke-3. Kelompok Kontrol (K2) = Gaya Ortodonti (50 gf), Kelompok Perlakuan (P2) = Gaya Ortodonti (50 gf) + Etanol	37
Gambar 3.4 Ekspresi osteoblas pada hari ke-0. Kelompok Kontrol (K1) = Gaya Ortodonti (50 gf), Kelompok Perlakuan (P1) = Gaya Ortodonti (50 gf) + Etanol	39



Gambar 3.5 Ekspresi osteoblas pada hari ke-3. Kelompok Kontrol (K1) = Gaya Ortodonti (50 gf), Kelompok Perlakuan (P1) = Gaya Ortodonti (50 gf) + Etanol.39

Gambar 3.6 Ekspresi osteoblas pada hari ke-14. Kelompok Kontrol (K3) = Gaya Ortodonti (50 gf), Kelompok Perlakuan (P3) = Gaya Ortodonti (50 gf) + Etanol.40



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR GRAFIK

- Grafik 3.1** Grafik jumlah sel osteoblas dan osteoklas terhadap lama pemberian etanol pada kelompok kontrol pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (*Rattus novergicus*)33
- Grafik 3.2** Grafik jumlah sel osteoblas dan osteoklas terhadap lama pemberian etanol pada kelompok perlakuan pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (*Rattus novergicus*)34



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Maloklusi didefinisikan sebagai ketidakselarasan hubungan lengkung gigi, dengan atau tanpa ketidakaturan gigi-geligi. Kondisi maloklusi dapat menyebabkan gangguan fungsi rongga mulut seperti gangguan mastikasi, fonetik, penelanan dan estetika. Maloklusi yang tidak segera ditangani dapat memberikan dampak terhadap psikologis, sosial, dan fisik seseorang sehingga menurunkan kualitas hidup. Perawatan ortodonti bertujuan untuk meningkatkan fungsi dan estetika gigi-geligi, meningkatkan kesehatan psikososial, dan mengurangi risiko karies dan penyakit periodontal, yang merupakan masalah jangka panjang yang disebabkan oleh maloklusi. Prevalensi maloklusi di Indonesia mencapai 80%, tetapi hanya 0,7% menerima perawatan ortodonti. (Devi dkk., 2021; Habar dkk., 2024; Alam dkk., 2023; Al-Gunaid dkk., 2020).

Prinsip dasar perawatan ortodonti adalah gigi bergerak karena adanya tekanan ringan. Tekanan yang diberikan akan mempengaruhi pola aposisi dan resorpsi tulang. Ketika gaya ortodonti diaplikasikan, osteoklas akan memicu terjadinya resorpsi tulang sedangkan osteoblas akan berperan dalam aposisi tulang. Sedangkan, pada daerah ligamen periodontal akan terjadi peningkatan aktivitas osteoblas, yang menyebabkan deposisi osteoid, mineralisasi, dan pembentukan tulang (Proffit dkk., 2019; Nakai dkk., 2023).

Osteoklas dan osteoblas merupakan komponen kunci dalam proses remodeling tulang yang secara langsung menentukan dinamika pergerakan gigi ortodonti. Ketika gaya ortodonti diaplikasikan, terjadi respons biologis pada jaringan periodontal dan tulang alveolar yang memicu aktivasi osteoklas di sisi tekanan (resorpsi tulang) dan aktivasi osteoblas di sisi tegangan (formasi tulang baru). Oleh karena itu, perubahan jumlah dan aktivitas kedua sel ini mencerminkan respons biologis utama terhadap gaya mekanis ortodonti. Pemilihan analisis seluler ini juga mempertimbangkan pendekatan histomorfometrik yang bersifat langsung dan representatif, sehingga memungkinkan pengamatan nyata terhadap proses remodeling tulang secara struktural melalui preparat histologis. Teknik pewarnaan HE (Hematoxylin-Eosin) yang digunakan memudahkan identifikasi morfologi dan kuantifikasi osteoklas dan osteoblas pada jaringan. Dengan demikian, pemilihan osteoklas dan osteoblas sebagai fokus utama tidak hanya merepresentasikan fenomena biologis paling langsung dari pergerakan gigi ortodonti, tetapi juga merupakan pendekatan efisien dan aplikatif dalam memahami dampak etanol terhadap

ng tulang.

enjadi pasar dengan pertumbuhan penjualan alkohol tercepat 14, yaitu sebesar 30% penjualan alkohol dunia. Berbagai alkohol berfokus pada konsumsi alkohol generasi muda. World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa terdapat peningkatan efek alkohol pada generasi muda di negara-negara berkembang di Asia. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan alkohol di antara kelompok muda



perlu mendapat perhatian khusus karena kerentanan biologis dan psikologis. Konsumsi alkohol menjadi tantangan kesehatan global terkait pengaruhnya terhadap kesehatan seperti kondisi kardiovaskular, liver, dan kondisi tulang. Tulang merupakan jaringan yang mengalami regenerasi secara konstan dengan proses aposisi dan resorpsi yang terjadi secara seimbang untuk mempertahankan struktur tulang yang optimal, sedangkan alkohol diketahui mempengaruhi metabolisme dan resorpsi tulang (Jian dkk., 2018; Hashim dkk., 2024).

Penelitian mengenai pengaruh konsumsi etanol terhadap kualitas tulang dan resorpsi tulang telah dilakukan oleh Frazao dkk. (2020), penelitian dilakukan pada tikus periodontitis yang diberikan etanol menyebabkan perubahan pada kualitas dan kepadatan tulang alveolar serta resorpsi tulang yang dibuktikan melalui penurunan biomarker tulang seperti Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa-B Ligand (RANKL) and Osteoprotegerin (OPG). Hasil penelitian tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pawinru dkk. (2024) bahwa zat-zat yang aktif pada alkohol secara farmakologis dapat menghambat pergerakan gigi, menyebabkan resorpsi akar, menyebabkan hilangnya perlekatan periodontal dan tulang dengan memodulasi proses molekuler dan seluler selama pergerakan gigi ortodonti. Namun, hasil penelitian ini bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan oleh Araujo dkk. (2014) yang menyatakan bahwa etanol tidak mempengaruhi proses deposisi kolagen dan menghambat resorpsi pada pergerakan gigi ortodonti.

Berdasarkan beberapa hasil penelitian yang masih kontradiksi tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti tentang perbedaan jumlah sel osteoblas dan osteoklas setelah pemberian etanol pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti.

1.2 Maloklusi

Maloklusi didefinisikan sebagai kesalahan oklusi atau kontak antara maksila dan mandibula. Maloklusi dapat terjadi pada kondisi dinamis (bergerak) atau statis (istirahat). Maloklusi dapat menyebabkan gangguan fungsi rongga mulut seperti gangguan mastikasi, fonetik, penelanan dan estetika. Maloklusi yang tidak segera ditangani dapat memberikan dampak terhadap psikologis, sosial, dan fisik, serta meningkatkan risiko kerusakan gigi jangka panjang seperti memicu pembentukan plak dan kalkulus yang selanjutnya dapat menyebabkan gingivitis dan periodontitis. Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa maloklusi mempengaruhi kualitas hidup (Erwansyah dan Herawati, 2021; Alqahtan dkk., 2020).



Maloklusi secara luas didefinisikan sebagai suatu gangguan fungsi rongga mulut. Etiologi maloklusi dapat mempengaruhi berbagai organ seperti gigi, jaringan tulang, dan/atau komponen neuromuskular. Menurut beberapa ahli, maloklusi diklasifikasikan dalam pola yang berbeda-beda. Menurut beberapa ahli, maloklusi diklasifikasikan menjadi enam kategori: maloklusi kelas I, maloklusi kelas II, maloklusi kelas III, maloklusi kelas IV, maloklusi kelas V, dan maloklusi kelas VI. Maloklusi kelas I adalah maloklusi dengan hubungan oklusi yang normal, maloklusi kelas II adalah maloklusi dengan hubungan oklusi yang abnormal, maloklusi kelas III adalah maloklusi dengan hubungan oklusi yang abnormal, maloklusi kelas IV adalah maloklusi dengan hubungan oklusi yang abnormal, maloklusi kelas V adalah maloklusi dengan hubungan oklusi yang abnormal, dan maloklusi kelas VI adalah maloklusi dengan hubungan oklusi yang abnormal.

diketahui (*developmental cause of unknown origin*), trauma, agen fisik, kebiasaan, dan penyakit; sedangkan Proffit mengklasifikasikan etiologi maloklusi menjadi tiga kategori, yaitu penyebab spesifik, pengaruh lingkungan, dan pengaruh genetik. Meskipun beberapa etiologi maloklusi tidak dapat dieliminasi sepenuhnya, beberapa etiologi dapat dicegah dan mengurangi risikonya dengan melakukan perawatan ortodonti secara dini untuk mengurangi keparahan perkembangan maloklusi (Ranggang dan Dewi, 2020; Rapeepattana dkk., 2019).

1.3 Pergerakan Gigi Ortodonti

Pergerakan gigi ortodonti dipengaruhi oleh proses resorpsi, pembentukan jaringan tulang dan ligamen periodontal. Saat gigi diberikan tekanan selama perawatan ortodonti, akan terjadi hipoksia lokal, yang menyebabkan terjadinya inflamasi aseptik sehingga terjadi resorpsi osteoklas di area kompresi dan deposisi osteoblas di area tegangan. Kompresi dan tegangan dipengaruhi oleh faktor pensinyalan, yang membentuk gradien lokal untuk mengatur remodeling tulang dan ligamen periodontal pada pergerakan gigi. Regulator utama inflamasi meliputi RANKL, osteoprotegerin (OPG), faktor transkripsi seperti RUNX2 dan regulator yang diinduksi sekresinya oleh kondisi hipoksia seperti sitokin, prostaglandin, faktor nekrosis jaringan, dan protease. Inflamasi yang terjadi selama pergerakan gigi perlu dikontrol dengan baik, karena inflamasi yang tidak terkendali dapat menyebabkan kerusakan jaringan seperti resorpsi akar dan penyakit periodontal (Li dkk., 2018).

Selama proses pengunyahan, gigi dan struktur periodontal mengalami gaya dengan tekanan besar yang intermiten. Gigi yang berkontak selama 1 detik atau kurang memberikan beban pada gigi sebesar 1 atau 2 kg untuk substansi lunak, sedangkan substansi yang lebih keras dapat memberikan beban pada gigi sampai 50 kg. Saat gigi mendapatkan beban dengan kekuatan besar, pergerakan gigi yang cepat di dalam ruang PDL (*periodontal ligament*) dihambat oleh *incompressible tissue fluid*. Sebaliknya, gaya tersebut disalurkan ke tulang alveolar. Cairan yang keluar di dalam ruang PDL pada awal pemberian tekanan sangat sedikit. Namun, jika tekanan menetap dalam waktu lama, cairan akan segera keluar, dan akan terjadi pergerakan gigi di ruang PDL. Cairan akan menekan ligamen tulang yang berdekatan. Nyeri biasanya terasa setelah 3 hingga 5 detik pada pemberian gaya yang besar, yang menunjukkan bahwa cairan telah keluar karena adanya tekanan yang besar terhadap PDL. Resistensi yang diberikan oleh cairan ginkinkan terjadinya pengunyahan normal dimana pemberian etik atau kurang, tidak menyebabkan rasa sakit (Marvropoulos it dkk., 2019).





Gambar 1.1 Struktur periodontal dan angulasi serabut ligamen periodontal (Proffit dkk., 2019)

PDL mampu beradaptasi dengan baik untuk menahan gaya yang berlangsung singkat, namun kemampuan adaptifnya akan hilang saat cairan jaringan terjepit keluar dari area terbatasnya. Gaya yang diaplikasikan dalam waktu lama, dengan kekuatan ringan, akan menghasilkan respons fisiologis yang berbeda yaitu terjadinya remodeling tulang. Pergerakan gigi ortodonti terjadi oleh karena ada pemberian gaya dalam jangka waktu lama. Selain itu, gaya yang ringan dan berlangsung lama yang diberikan oleh jaringan lunak seperti bibir, pipi, atau lidah memiliki potensi yang sama dengan gaya ortodonti yang dapat menyebabkan pergerakan gigi (Proffit dkk., 2019).

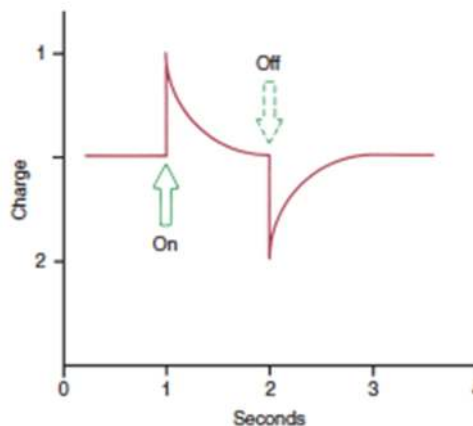
Mekanisme kontrol biologis dari stimulus gaya ringan menyebabkan terjadi pergerakan gigi melalui proses remodeling tulang alveolar. Dua kondisi biologis yang mengontrol pergerakan gigi adalah *biologic electricity* dan tekanan-regangan dalam PDL yang akan mempengaruhi aliran darah. Teori *biologic electricity* mengemukakan bahwa pergerakan gigi dengan perubahan metabolisme tulang dikendalikan oleh *biologic electricity* yang dihasilkan oleh tekanan ringan terhadap gigi. Sedangkan, teori tekanan-regangan mengaitkan pergerakan gigi dengan perubahan seluler yang dihasilkan oleh *chemical messenger*, yang dihasilkan oleh perubahan aliran darah melalui PDL dan/atau pelepasan *chemical messenger* dari sel-sel yang rusak di PDL.

Tekanan dan regangan di dalam PDL, dengan mengurangi tekanan atau ketegangan diameter pembuluh darah di ruang ligamen, akan mempengaruhi aliran darah, dan mengganggu sel-sel ketika jaringan lunak. Mekanisme tersebut berperan dalam kontrol biologis gigi, dengan *chemical messenger* memegang peran yang lebih dominan (Proffit, 2018; Proffit, 2019).



A. *Biologic Electricity*

Sinyal listrik yang memungkinkan inisiasi pergerakan gigi disebut piezoelektrik. Piezoelektrik adalah fenomena yang diamati pada banyak material kristal dimana terjadi deformasi struktur kristal yang disebabkan oleh gaya eksternal yang menghasilkan aliran arus listrik saat elektron dipindahkan dari satu bagian ke bagian lain. Piezoelektrik pada banyak kristal anorganik, termasuk yang ada di tulang, telah diketahui selama bertahun-tahun. Kristal organik juga dapat bersifat piezoelektrik, dan kristal kolagen dalam PDL memiliki sifat ini (Asiry, 2018; Nimbark dkk., 2023; Proffit, 2019).



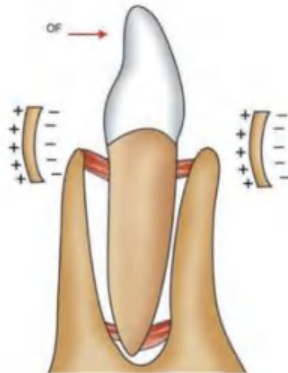
Gambar 1.2 Diagram piezoelektrik: ketika gaya diaplikasikan pada struktur kristal seperti tulang atau kolagen, aliran arus yang dihasilkan cepat menghilang. Ketika gaya dilepaskan, terbentuk aliran arus yang berlawanan. Efek piezoelektrik ini disebabkan karena adanya migrasi elektron didalam kristal yang terdistorsi oleh gaya yang diberikan dan kemudian akan kembali ke bentuk asalnya ketika gaya dihilangkan (Proffit dkk., 2019)

Sinyal piezoelektrik memiliki dua karakteristik: (1) laju peluruhan yang cepat (yaitu, ketika gaya diterapkan, sinyal piezoelektrik terbentuk sebagai respons yang dengan cepat menghilang ke nol meskipun gaya dipertahankan) dan (2) produksi sinyal yang setara, berlawanan arah, ketika gaya dilepaskan. Kedua karakteristik ini dijelaskan oleh migrasi elektron dalam kisi kristal saat terdistorsi oleh tekanan. Ketika struktur

ngalami deformasi, elektron bermigrasi dari satu lokasi ke dan terbentuk aliran arus listrik. Selama gaya dipertahankan, istal akan stabil dan tidak akan terbentuk aliran listrik. Namun, /a dilepaskan, kristal kembali ke bentuk aslinya, dan aliran akan berbalik. Dengan pengaturan ini, aktivitas ritmis akan kan interaksi konstan aliran arus dalam satu arah dan yang lain yang akan diukur sebagai ampere, sedangkan



penerapan dan pelepasan gaya disaat tertentu hanya akan menghasilkan sinyal jenis ini pada saat tertentu pula (Asiry, 2018; Proffit, 2019).



Gambar 1.3 Area elektropositivitas dan elektronegativitas (Potensial bioelektrik) (Premkumar, 2015)

Ion-ion dalam cairan yang melingkupi tulang berinteraksi dengan medan listrik kompleks yang dihasilkan saat tulang tertekuk, yang menyebabkan terbentuknya sinyal listrik dalam bentuk voltase serta perubahan suhu. Akibatnya, arus konveksi dan konduksi dapat dideteksi dalam cairan ekstraseluler, dan arusnya dipengaruhi oleh sifat cairan tersebut. Voltase kecil yang diamati disebut "potensial aliran". Voltase ini, meskipun berbeda dari aliran arus piezoelektrik, memiliki kesamaan, yakni timbul dan berubahnya secara cepat saat terdapat perubahan tekanan diberikan pada tulang (Asiry, 2018; Proffit, 2019).

B. Teori Tekanan dan Regangan

Penelitian histologis menyatakan bahwa gigi bergerak di ruang periodontal dengan menciptakan sisi tekanan dan regangan. Ini menjelaskan perubahan aliran darah di ligamen periodontal. Perubahan ini menghasilkan kadar oksigen yang lebih rendah pada sisi tekanan karena kompresi ligamen periodontal dan sebaliknya. Kadar oksigen yang rendah menyebabkan penurunan aktivitas Adenosin trifosfat (ATP). Perubahan ini dapat secara langsung atau tidak langsung bertindak pada aktivitas dan fisiologi seluler. Jika gaya melebihi tekanan ($20\text{--}25\text{g/cm}^2$ an akar), nekrosis jaringan dapat terjadi karena jaringan sium terjepit (Khrisnan dkk., 2015; Asiry, 2018).

Teori ini menjelaskan perubahan seluler yang dihasilkan oleh *chemical messenger* selama pergerakan gigi. Hal ini dipengaruhi oleh adanya perubahan aliran darah pada PDL.



Perubahan aliran darah dengan cepat menciptakan perubahan di lingkungan. Misalnya, kadar oksigen akan turun di area yang terkompresi tetapi mungkin meningkat di sisi tegangan dan proporsi relatif metabolit lain juga akan berubah dalam hitungan menit. Tegangan oksigen rendah menyebabkan peningkatan proliferasi seluler dan penurunan aktivitas Adenosin trifosfat (ATP) dan tekanan parsial oksigen (PaO_2) sementara kondisi hipoksia mengakibatkan penekanan proliferasi seluler dan peningkatan aktivitas ATP. Perubahan kimia ini bekerja secara langsung atau dengan merangsang pelepasan agen aktif biologis lainnya yang akan merangsang diferensiasi dan aktivitas seluler. Teori ini secara garis besar menunjukkan tiga tahap dalam pergerakan gigi yaitu perubahan aliran darah di PDL, pembentukan dan/atau pelepasan *chemical messenger*, dan respons sel (Premkumar, 2015; Sabane dkk., 2016).

1.4 Fase Pergerakan Gigi Ortodonti

Burstone pada tahun 1962 mengemukakan tiga fase pergerakan gigi. Fase-fase tersebut adalah: (1) Fase *initial*, (2) Fase *lag*, (3) Fase *post lag*. Fase *initial* terjadi segera setelah pengaplikasian gaya pada gigi. Pergerakan berlangsung cepat karena perpindahan gigi dalam ruang periodontal. Jangka waktu fase *initial* biasanya terjadi antara 24 jam hingga dua hari. Pergerakan gigi terjadi di dalam soket tulang. Akibat gaya yang diberikan pada gigi, terjadi kompresi dan peregangan ligamen periodontal yang pada akhirnya menyebabkan ekstrasvasi pembuluh darah, kemoatraksi sel-sel inflamasi, dan rekrutmen sel progenitor osteoblas dan osteoklas. Setelah fase *initial*, ada fase *lag* dimana pergerakannya minimal atau terkadang tidak ada pergerakan sama sekali. Pada fase ini terjadi hialinisasi ligamen periodontal yang terkompresi. Pergerakan gigi tidak akan terjadi sampai jaringan nekrosis dihilangkan oleh sel-sel. Pada fase *lag*, pergerakan gigi berhenti selama 20-30 hari dan selama jangka waktu ini semua jaringan nekrotik dibuang bersama dengan resorpsi sumsum tulang yang berdekatan. Jaringan nekrotik dari tulang yang terkompresi dan lokasi ligamen periodontal yang terkompresi dihancurkan oleh makrofag dan sel osteoklas. Fase ketiga adalah fase *post lag* di mana pergerakan gigi meningkat secara bertahap atau tiba-tiba dan biasanya terlihat setelah penerapan gaya awal (Asiry, 2018).



Tabel 1.1 Respon jaringan terhadap besar dan durasi tekanan (Shroff, 2016)

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

1.5 Respons Tulang Alveolar selama Pergerakan Gigi Ortodonti

Kekuatan ortodonti mengakibatkan respons inflamasi kompleks yang bergantung pada remodeling tulang alveolar di sekitar gigi. Proses ini terdiri atas serangkaian peristiwa, yaitu (1) sekresi mediator biokimia, yang meliputi



Interleukin-1, Interleukin-2, Interleukin-6, dan lainnya), faktor *transforming Growth Factor* (TGF), *Fibroblast Growth Factor*, *morphogenetic protein* (BMP), dan *vascular endothelial growth* serta prostaglandin (PGE); dan (2) rekrutmen osteoblas dan pembatas kecepatan pergerakan gigi ortodonti adalah

(Narmada, 2024; Nanda, 2015).

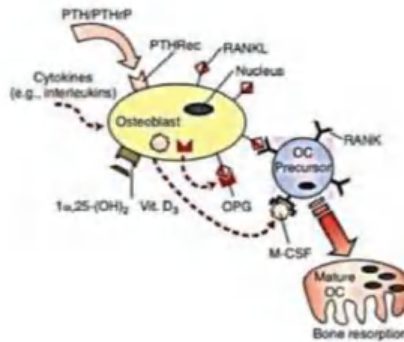
Receptor Activator of Nuclear factor κ B ligand (RANKL) merupakan protein membran tipe II dan anggota superfamily *tumor necrosis factor* (TNF) yang diekspresikan pada permukaan membran osteoblas dan berperan dalam merangsang osteoklastogenesis. RANKL menginduksi prekursor osteoklas untuk berdiferensiasi menjadi osteoklas matur dan menjalankan fungsi osteoklas, sedangkan osteoprotegerin (OPG) merupakan *competitive binding inhibitor* RANKL yang menghambat pengikatan RANK ke RANKL. RANKL berikatan dengan reseptornya, yaitu *Receptor Activator of Nuclear factor κ B* (RANK) yang diekspresikan pada permukaan sel progenitor osteoklas, menginduksi osteoklastogenesis dan mengaktifkan osteoklas dengan adanya *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) yang diekspresikan oleh osteoblas, menyebabkan peningkatan resorpsi tulang (Narmada, 2024; Nanda, 2015).

M-CSF merupakan kofaktor penting yang diekspresikan oleh osteoblas yang berikatan dengan reseptornya yaitu *colony-stimulating factor* (C-Fms) pada permukaan progenitor osteoklas. Vitamin D3 dan berbagai sitokin telah terbukti menurunkan regulasi ekspresi OPG dan meningkatkan regulasi ekspresi gen RANKL, yang dibantu oleh prostaglandin E₂ (PGE₂), *parathyroid hormone* (PTH), *parathyroid hormone receptor* (PTHRec), dan *PTH-related protein* (PTHrP) (Narmada, 2024; Nanda, 2015).

Rasio RANKL dan OPG yang diekspresikan oleh osteoblas merupakan penentu tingkat rekrutmen dan aktivasi progenitor osteoklas. Faktor-faktor ini berperan penting dalam remodeling tulang alveolar. Produksi protein RANKL dan OPG terdeteksi pada sel periodontal. Rasio RANKL dan OPG memainkan peran penting dalam regulasi osteoklas dan osteoblas, dengan mekanisme lokal dan kontrol sistemik menginduksi RANKL melalui jalur *cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A* (cAMP/PKA) untuk mengontrol laju remodeling tulang. Mekanisme lokal atau parakrin melibatkan sitokin inflamasi (seperti *tumor necrosis factor— α* (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-11, dan *growth factor*) yang mengaktifkan RANKL melalui *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3), yang penting untuk transduksi sinyal IL-6 dan mengarah pada diferensiasi osteoklas (Narmada, 2024; Nanda, 2015).

Ikatan RANK/RANKL meregulasi pembentukan osteoklas, diferensiasi prekursor osteoklas, kelangsungan hidup sel dalam remodeling tulang, dan berbagai kondisi patologis ditandai dengan peningkatan pergantian tulang. OPG melindungi tulang dari resorpsi berlebihan dengan mengikat RANKL dan mencegah RANKL mengikat RANK. Konsentrasi RANKL dan OPG menentukan massa dan kekuatan tulang (Narmada, 2024; Nanda,





Gambar 1.4 Regulasi osteoklastogenesis oleh osteoblas (Nanda, 2015)

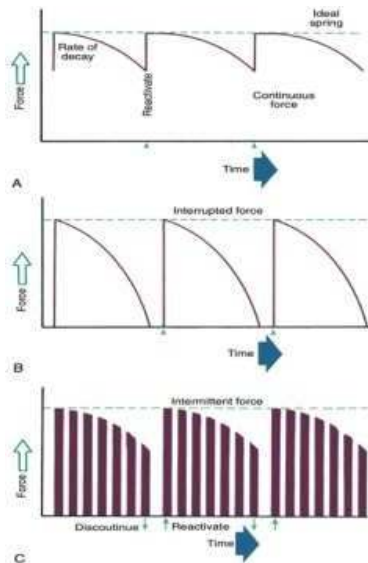
1.6 Jenis Gaya Ortodonti

Penerapan gaya merupakan dasar perawatan ortodonti. Gaya dengan besaran yang berbeda diterapkan ke arah yang berbeda dalam periode waktu yang berbeda untuk menangani maloklusi yang berbeda. Berdasarkan durasi penerapan, gaya dapat dibagi menjadi tiga jenis berikut: 1) Gaya kontinu, 2) Gaya intermiten, 3) Gaya *interrupted* (Phulari, 2011).

Gaya kontinu adalah gaya yang besarnya tidak berkurang secara signifikan seiring berjalannya waktu. Penurunan gaya minimal terjadi di antara kunjungan/kontrol. Idealnya, gaya yang ringan dan kontinu adalah yang paling efisien karena gaya tersebut menyebabkan pergerakan gigi melalui proses resorpsi frontal (Phulari, 2011).

Gaya intermiten terjadi ketika gaya tersebut menurun hingga nol atau hampir nol sebelum kunjungan/kontrol berikutnya. Misalnya, alat lepasan dengan sekrup ekspansi. Gaya akan menurun hingga mendekati nol setelah gigi bergerak dan sehingga memungkinkan aliran kembali suplai darah di jaringan ligamen periodontal. Gaya *interrupted*, gaya yang diberikan pada gigi yang terputus saat alat tidak aktif (saat dikeluarkan dari rongga mulut) selama interval waktu dalam sehari oleh pasien. Misalnya, gaya yang diberikan oleh *face mask* yang dikenakan selama durasi tertentu setiap hari. Alat yang menggunakan gaya *interrupted* menggunakan gaya yang sangat besar, yang tidak berkurang. Biasanya alat tersebut menunjukkan pola besaran spesifik jangka panjang, misalnya gaya 200-300 gm selama 14 jam sehari untuk menyebabkan perubahan skeletal (Phulari, 2011).





Gambar 1.5 Diagram representasi gaya ortodonti. (A) Gaya Continue (B) Gaya Interrupted (C) Gaya Intermittent. (Proffit, 2019)

1.7 Besar Gaya Ortodonti

Dari hasil penelitian oleh Oppenheim dan Schwarz bahwa gaya optimum ortodonti setara dengan tekanan nadi kapiler atau 20–26 g/cm² luas permukaan akar. Dengan gaya ringan, pergerakan gigi akan terjadi melalui aktivitas osteoklastik langsung di area dengan tekanan terbesar; *undermining resorption* tidak akan terjadi. Gaya optimum didefinisikan sebagai gaya yang dapat menggerakkan gigi paling cepat sesuai dengan besar, arah yang diinginkan disertai kerusakan jaringan dan rasa sakit yang paling minimum (Premkumar, 2015).

Tabel 1.2 Besar gaya untuk tiap pergerakan gigi ortodonti (Premkumar, 2015)

Type Pergerakan	Besar Gaya (Gram)
Tipping	35-60
Bodily	75-120
<i>Root uprighting</i>	50-100
Rotasi	35-60
Ekstrusi	35-60
Intrusi	10-20

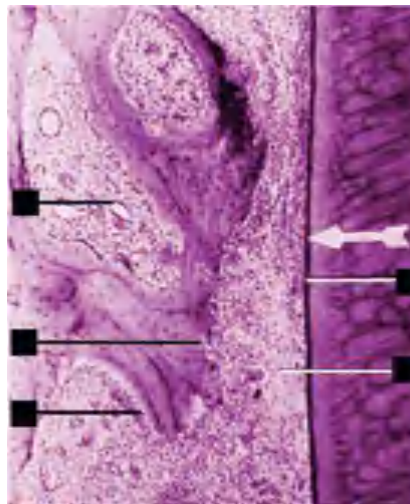


ling Tulang

gaya ortodonti ditransmisikan ke mahkota gigi, gaya tersebut ke akar, periodontal ligamen dan tulang alveolar. Berdasarkan diberikan maka akan ada area tekanan dan area tegangan ringan pendukung. Untuk gigi bergerak, harus ada resorpsi sebagai respons terhadap tekanan, dan disaat yang sama akan

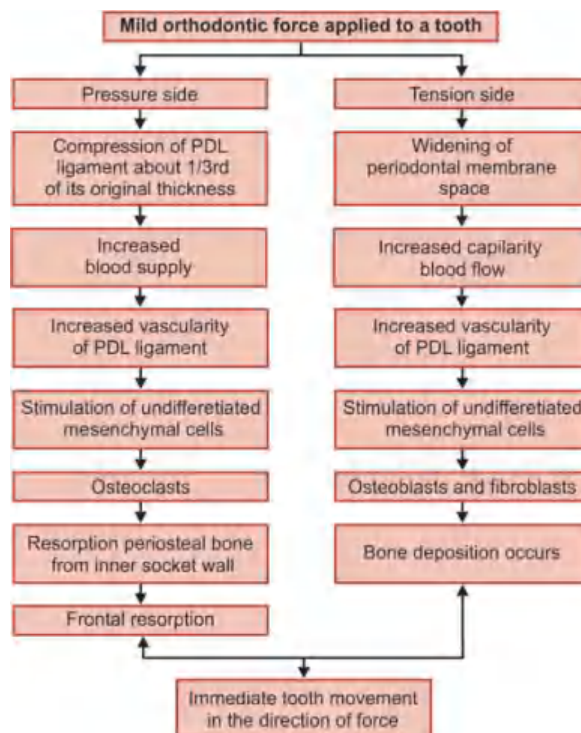
terjadi deposisi tulang pada area regangan untuk menjaga integritas perlekatan gigi. Sebagai hasilnya, *remodeling* tulang soket gigi akan bergerak seiring dengan pergerakan gigi di tulang alveolar (Phulari, 2017).

Perubahan histologis yang terjadi pada gigi bervariasi, hal ini bergantung pada besar dan durasi gaya yang diberikan. Pemberian gaya yang ringan akan mempengaruhi daerah tekanan dan regangan. Pada daerah tekanan, periodontal ligamen akan tertekan pada area tekanan. Gaya ringan tidak akan menutup aliran darah pada periodontal ligamen, sebaliknya pembuluh darah akan mengalami dilatasi dan akan terjadi rekrutmen osteoklas pada area periodontal ligamen. Osteoklas akan menyebabkan resorpsi pada tulang alveolar pada area yang berseberangan dengan ligamen periodontal. Resorpsi pada tulang periosteal pada dinding dalam soket disebut resorpsi frontal. Sedangkan pada sisi regangan, ligamen periodontal akan meregang sehingga vaskularisasi akan meningkat. Peningkatan vaskularisasi akan menyebabkan mobilisasi osteoblas dan fibroblas. Osteoblas akan berada pada lapisan tulang osteoid yang berseberangan dengan lamina dura (Phulari, 2017).



Gambar 1.6 Pergerakan gigi dengan gaya ringan, sisi tekanan - sesaat setelah hialinisasi. (A) Permukaan akar. (B) Sisa-sisa jaringan yang sebelumnya terhialinisasi. (C) Ruang sumsum tulang di tulang alveolar. (D) Resorpsi frontal tulang. (E) Pembentukan tulang di ruang sumsum tulang sebagai respons terhadap resorpsi tulang di sisi ligamen periodontal (Premkumar, 2015)





Gambar 1.7 Diagram perubahan setelah penerapan gaya ortodonti ringan (Phulari, 2017)

Siklus *remodeling* tulang terjadi secara teratur saat osteoklas meresorpsi tulang yang sudah dewasa dan menggantikannya dengan tulang baru yang dibentuk oleh osteoblas. Terdapat 4 tahap *remodeling* tulang:

A. Aktivasi

Aktivasi adalah awal dari proses *remodeling* yang mengubah *resting surface* tulang menjadi *remodeling surface*. *Resting surface* merupakan permukaan tulang yang dilapisi oleh *lining cells* yang tidak aktif. *Lining cells* terletak pada permukaan inaktif tulang (tidak mengalami proses resorpsi ataupun aposisi). *Lining cells* berfungsi untuk menyekresi enzim kolagenase yang akan menghancurkan permukaan non-mineralisasi tulang. Tahap ini juga ditandai dengan terjadinya fusi mononuklear-osteoklas menjadi multinuklear-osteoklas. Multinuklear-osteoklas akan mengalami maturasi sehingga mampu melakukan aktivitas resorpsi yang fungsional (Hienz dkk 2015; Matsubara dkk., 2012).



yang menyelimuti matriks tulang termineralisasi harus terlebih dahulu sebelum osteoklas dapat menempel pada tulang termineralisasi dan menginisiasi resorpsi. Osteoblas juga akan melarutkan osteoid. Kondisi periodontitis juga akan meningkatkan sel inflamasi yang menghasilkan sitokin seperti IL-1 dan RANK-L yang juga berperan mengaktifkan osteoklas.

Osteoklas yang telah teraktivasi akan menempel pada matriks tulang dan menginisiasi reorganisasi sitoskeleton. Reorganisasi sitoskeleton akan membentuk *polarized morphology* sehingga terbentuk *sealing zone* untuk mengisolasi zona resorpsi agar *ruffled border* dapat menyekresi enzim protease (Mishra, 2016).

B. Resorpsi

Resorpsi adalah proses osteoklas menguraikan mineral dan komponen organik pada matriks tulang. Osteoklas menyekresi ion hidrogen dan enzim katepsin-K. Ion hidrogen akan melarutkan mineral-mineral yang ada pada matriks tulang dan katepsin-K akan melarutkan matriks protein yang sebagian besar tersusun atas kolagen tipe I. Tanda terjadinya resorpsi adalah adanya permukaan erosi yang disebut *lacuna Howship*. Setelah terbentuk lakuna, osteoklas akan berpindah ke permukaan tulang untuk mengulangi proses resorpsi ataupun mengalami apoptosis. Fase resorpsi dapat berlanjut terus-menerus selama masa hidup osteoklas (Clarke, 2008; Mishra, 2016).

C. Reversal

Reversal merupakan masa tansisi dari fase destruksi/resorpsi menjadi fase perbaikan. Fase ini ditandai dengan *coupling mechanism* yang merupakan awal dimulainya proses formasi tulang setelah terjadinya proses resorpsi. Osteoklas melepaskan sinyal osteogenik pada tahap ini. Sinyal akan dideteksi pertama kali oleh sel-sel yang berada di dekat osteoklas yang merupakan *bone-lining cells* (sel-sel tersebut teretraksi saat pergerakan osteoklas menuju matriks tulang) dan *reversal cells*. Sinyal ini akan menyebabkan *bone-lining cells* dan *reversal cells* untuk membentuk jembatan yang menghubungkan osteoklas dan osteoblas (Henriksen dkk., 2014; Delaisse, 2014).

Terdapat dua teori tentang proses kalsifikasi: teori pertama ditandai dengan pergerakan keluar osteoklas dari lakuna (tempat terjadinya resorpsi) sehingga fagosit dan osteoblas dapat memulai proses pembentukan tulang, teori kedua ditandai dengan adanya *calmodulin antagonist* dan inhibitor matriks metaloproteinase yang mencegah terjadinya resorpsi dengan menghalangi akses matriks metaloproteinase seperti *gelatinase A* (MMP-2), *stromelysin* (MMP-3) dan kolagenase (MMP-1) untuk mendegradasi kolagen (Garant, 2003).

D. Formation

Formation adalah fase dimana matriks organik yang terdiri dari 90% dan mineral akan termineralisasi pada tulang secara bertahap selama 14 hari. Setelah adanya perangsangan proses mineralisasi, kandungan mineral pada tulang akan meningkat sampai 75% kandungan mineral (dibutuhkan sekitar satu tahun agar mineral mempunyai maksimal) (Hienz dkk., 2015)



1.9 Osteoblas

Osteoblas adalah sel epitel kubus (*cuboidal cell*) yang terletak sepanjang permukaan tulang dan berjumlah sekitar 4-6% dari total sel tulang. Osteoblas memiliki fungsi sebagai sel yang bertanggung jawab dalam pembentukan tulang. Osteoblas merupakan turunan stem sel mesenkim (*Mesenchymal Stem Cells/MS*C). Osteoblas berkembang dibawah pengaruh *Bone Morphogenic Protein* (BMP). Selain itu osteoblas juga merupakan sel terpolarisasi dimana komponen matriksnya disekresikan pada permukaan sel dan menempel pada matriks tulang yang lebih tua lalu menghasilkan lapisan matriks baru yang belum berkapur yang disebut osteoid. Lebih lanjut, osteoblas akan membentuk sel pelapis tulang dan osteosit. Sintesis matriks tulang oleh osteoblas terjadi dalam dua tahap utama, yaitu pembentukan matriks organik yang terdiri atas protein kolagen dan nonkolagen serta proteoglikan yang disekresikan oleh osteoblas. Selanjutnya, matriks tulang akan demineralisasi dalam dua tahap, yaitu vesikuler dan fibriler (Inayati dkk., 2023; Ramadhani dkk., 2022).

Dalam tahap vesikuler atau mineralisasi dalam sel vesikuler, osteoblas akan melepaskan vesikel matriks ke matriks organik yang baru dibentuk dan mengikat proteoglikan serta komponen organik lain, termasuk diantaranya kolagen tipe I, proteoglikan dan glikoprotein. Proteoglikan tersulfonasi ini lebih lanjut akan memerangkap ion kalsium untuk disimpan dalam vesikel matriks. Selanjutnya, osteoblas akan melepaskan enzim yang mendegradasi proteoglikan dan melepaskan ion kalsium agar dapat dibawa ke dalam vesikel matriks. Pada saat yang sama, osteoblas akan mendegradasi komponen yang mengandung fosfat dan melepaskan fosfat di dalam vesikel matriks, sehingga fosfat dan kalsium bersatu membentuk senyawa hidroksiapatit. Kandungan kalsium dan fosfat yang sangat jenuh dalam vesikel matriks menyebabkan pecahnya struktur tersebut dan kristal hidroksiapatit akan menyebar di sekitaran matriks yang disebut tahap fibrillar atau penyebaran. Osteoblas juga berperan dalam sintesis RANKL, osteocalcin, (untuk mineralisasi tulang), osteopontin (untuk formasi zona hambat antara osteoklas dan subosteoklas), osteonektin (terkait dengan mineralisasi tulang), sialoprotein tulang (mengikat osteoblas ke matrix ekstraseluler) dan M-CSF (Inayati dkk., 2023; Ramadhani dkk., 2022).

1.10 Osteoklas



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Osteoklas merupakan sel dengan inti jamak (multinukleat) antara 3-12, pada umumnya mengandung 10-20 inti per sel, dengan diameter sel mencapai 100µm, dan merupakan hasil diferensiasi terminal (akhir) dari sel mononuklear pada stem sel *hematopoietic*. Sel prekursor osteoklas masuk ke dalam sumsum tulang dalam sirkulasi darah. Jika distimulasi, sel akan mengalami proliferasi dan menyatu membentuk sel berinti banyak dan multinukleat. Osteoklas terletak di permukaan endotel saluran darah sepanjang tulang kortikal dan trabekular dengan ketebalan 200 µm.

µm. Pada tulang kortikal, osteoklas menghasilkan rongga resorpsi dan membentuk kanal dalam tulang. Osteoklas aktif dipenuhi dengan mitokondria di dalam sitoplasma untuk menyediakan energi yang dibutuhkan untuk resorpsi tulang, dan bagian matriks yang rusak adalah *ruffled border* (batas kerut). Osteoklas hanya berjumlah 2-3 sel per µm. Osteoklas mensekresi kolagenase dan enzim proteolitik yang menarget matriks tulang, serta melepas zat dasar yang mengalami kalsifikasi (Inayati dkk., 2023; Narmada, 2024; Nilawati, 2024; Ramadhani dkk., 2022)

Osteoklas mempunyai beberapa gambaran biokimia khas yang berguna dan berfungsi penting sebagai identifikasi aktivitas osteoklas. Osteoklas berperan pada resorpsi tulang dan selama proses berlangsung, ion hidrogen yang dibentuk dari karbonik anhidrase memasuki plasma membrane untuk melarutkan matrik tulang, sehingga dapat menurunkan keasaman dari 7 menjadi 4. Keasaman ini akan melarutkan mineral dan melepaskan protease untuk merusak matriks seperti enzim lisosom yaitu kolagenase dan kathepsin K diekskresikan untuk mencerna matrik tulang. Setelah osteoklas selesai menyerap tulang akan membelah menjadi sel mononuklear (Narmada, 2024; Nilawati, 2024).

Diferensiasi dan aktivasi sel osteoklas ini dipengaruhi beberapa faktor, diantaranya: *makrofag stimulating factor* (MSF) yang disekresikan oleh sel mesenkim osteoprogenitor dan osteoblas, RANKL yang disekresikan oleh osteoblas, osteosit, dan sel stroma. Pertumbuhan dan peningkatan aktivitas osteoklas yang tidak normal akan memicu berbagai penyakit tulang seperti osteoporosis, yakni aposisi tulang lebih rendah daripada resorpsi, sehingga menyebabkan kepadatan tulang berkurang (Ramadhani dkk., 2022).

Ketika remodeling tulang terjadi akibat penggunaan tekanan ortodonti, jumlah osteoklas lebih banyak di area yang mendapat tekanan dan jumlah osteoblas lebih banyak di area tarikan. Jumlah osteoklas dipengaruhi tidak hanya oleh tekanan tetapi juga oleh penggunaan alat. Perubahan secara imunohistologis berhubungan dengan tekanan langsung pada jaringan selama penerapan kekuatan ortodonti. Resorpsi merupakan proses awal remodeling tulang ketika alat ortodonti digunakan (Narmada, 2024).

1.11 Etanol

Alkohol diketahui merupakan salah satu faktor risiko berbagai penyakit kronis. Konsumsi alkohol dapat menyebabkan penyakit jantung, diabetes, sirosis, stroke, hipertensi, kondisi *neuropsychiatric*, kecelakaan lalu lintas, dan kekerasan interpersonal. Konsumsi alkohol diketahui meningkatkan risiko morbiditas, mortalitas dan distabilitas dengan estimasi angka kematian mencapai 5,1% dan mortalitas mencapai 5,9%. Alkohol merupakan zat bersifat adiktif. Psikoaktif karena alkohol bekerja secara selektif pada otak yang dapat menimbulkan perubahan perilaku, emosi, kognisi, dan kesadaran seseorang (Varghese dkk., 2022; Zuhri dkk. 2021).



Bahan utama terkandung dalam alkohol adalah etanol yang dapat diperoleh dari proses fermentasi madu, gula sari buah atau umbi-umbian. Terdapat berbagai kadar minuman beralkohol, misalnya bir dan soda alkohol (1-10%), martini dan anggur (10-20%), *brandy* dan *whisky* (20-50%). Etanol adalah senyawa organik yang terdiri dari karbon, hydrogen, dan oksigen, sehingga dapat dilihat sebagai derivat senyawa hidrokarbon yang mempunyai gugus hidroksil dengan rumus C_2H_5OH . Etanol merupakan zat cair, tidak berwarna, berbau spesifik, mudah terbakar dan menguap, serta dapat bercampur dengan air dengan segala perbandingan. Etanol secara luas dapat digunakan untuk pelarut, disinfektan, bahan industri kimia, bahan bakar, dan sebagai bahan minuman (Zuhri dkk. 2021; Putri, 2022; Suseno, 2019).

1.12 Pengaruh Etanol terhadap Sistemik

Ketika minuman beralkohol dikonsumsi maka akan diabsorpsi di usus halus dan selanjutnya akan didistribusikan ke seluruh tubuh. Alkohol tidak dapat disimpan dalam tubuh, oleh karena itu, tubuh akan memetabolisme dan mensekresinya. Alkohol akan dimetabolisme di *liver*. Alkohol tidak memiliki kandungan vitamin, mineral, karbohidrat, protein sehingga pada konsumsi alkohol berlebihan dapat meningkatkan faktor risiko terjadinya defisiensi nutrisi mikro dan makro (Onyekwelu, 2019).

Konsumsi alkohol dapat berkembang dari *light drinking* menjadi *excessive drinking* yang akan mempengaruhi perilaku seseorang. Berdasarkan The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) diperlukan pemahaman terkait pola konsumsi alkohol. Pola konsumsi alkohol ini penting dalam membantu evaluasi pola minum seseorang dan pada penelitian. Klasifikasi pola konsumsi alkohol meliputi *moderate*, *binge* dan *severe*. *Moderate* didefinisikan sebagai satu gelas/hari untuk wanita dan 2 gelas/hari untuk laki-laki. *Binge* didefinisikan sebagai 4 gelas untuk wanita, dan 5 gelas untuk laki-laki dalam periode 2 jam sehingga menyebabkan konsentrasi alkohol dalam darah $\geq 0,08g/100\text{ mL}$. Sedangkan, *severe* 4 gelas atau lebih dalam suatu waktu, atau 8 gelas/minggu untuk wanita; 5 gelas atau lebih dalam suatu waktu, atau 15 gelas/minggu untuk laki-laki. Konsumsi alkohol yang berlebihan dapat menyebabkan perubahan patofisiologi pada sebagian besar organ seperti kanker payudara pada wanita, sirosis, diabetes, osteoporosis, atritis, penyakit ginjal, gastrointestinal, disfungsi imun, gagal jantung, hipertensi (Dguzeh dkk., 2018).



Sistem skeletal bertanggung jawab terhadap produksi sel darah, sistem imun, penyimpanan kalsium. Konsumsi alkohol pada remaja dapat mengakibatkan kerapuhan tulang di masa dewasa dengan masa jenis tulang akan meningkatkan risiko fraktur, salah satunya osteoporosis. Konsumsi alkohol berlebih dapat menyebabkan *Alcohol-Related Disease* (ALD) yang menyebabkan hilangnya masa jenis tulang, defisiensi kalsium. Lebih lanjut, konsumsi alkohol selama masa remaja dapat menyebabkan defisit masa tulang vertebra *cancellous*. Hal ini

dikarenakan adanya perubahan yang besar pada tulang *cancellous* dibandingkan dengan tulang kortikal. Alkohol diketahui dapat memberikan pengaruh terhadap proliferasi sel osteoblas dengan mengurangi osteoblas aktif pada tulang dan menghambat produksi kolagen dan angiogenesis. Efek membahayakan ini dapat mempengaruhi ketidakseimbangan remodeling tulang dan menurunkan pembentukan tulang dengan mekanisme apoptosis osteosit dan stress oksidatif. Alkohol menyebabkan *bone loss* melalui gen IL-6 dan sitokin multifungsional yang mengubah RANKL sehingga merangsang osteoklastogenesis dan resorpsi tulang. Lebih lanjut, pada tingkat molekuler, alkohol mengganggu aktivitas osteoblastik dan menurunkan masa dan kekuatan tulang karena terjadi ketidakseimbangan remodeling tulang (Bannach dkk., 2015; Dguzeh dkk., 2018; Xu dkk., 2021).

1.13 Pengaruh Etanol terhadap Pergerakan Gigi Ortodonti

Penelitian mengenai pengaruh konsumsi etanol terhadap kualitas dan resorpsi tulang alveolar telah dilakukan oleh Frazao dkk. (2020), yang pada penelitiannya mengemukakan bahwa pada tikus periodontitis yang diberikan etanol terjadi perubahan kualitas dan kepadatan tulang alveolar serta resorpsi tulang yang dibuktikan melalui penurunan *biomarker* tulang seperti *Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa-B Ligand* (RANKL) and Osteoprotegerin (OPG). Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Frazao, pada penelitian yang dilakukan oleh Pawinru dkk. (2024) diketahui bahwa etanol mempengaruhi perubahan ekspresi IL-1 dan TGF- β pada tikus yang diberikan *coil spring* untuk merepresentasikan pemberian gaya ortodonti.

Disisi lain, penelitian yang dilakukan Araujo dkk. (2014) mengemukakan bahwa alkohol tidak mempengaruhi deposisi kolagen dan pembentukan tulang efek alkohol terhadap pergerakan gigi ortodonti. Pada penelitiannya, konsumsi alkohol 20% memperlambat proses resorpsi sehingga menghambat pergerakan gigi ortodonti.

Remodeling tulang alveolar dalam pergerakan gigi ortodonti merupakan proses teregulasi yang mengoordinasikan resorpsi tulang oleh osteoklas dan pembentukan tulang baru oleh osteoblas. Mekanisme yang terlibat dalam OTM meliputi osteoklastogenesis yang dimediasi proses inflamasi pada sisi tekanan dan osteogenesis yang diinduksi oleh gaya tarik pada sisi tegangan. Beberapa jalur pensinyalan intraseluler dan mekanosensor, termasuk sinyal biokimia akan merangsang aktivasi osteoklas atau osteoblas. Secara umum, pergerakan gigi ortodonti terdiri dari tiga tahap



man; (i) tekanan bertahap dari ligamen periodontal, dapat sekitar 4-7 hari, (ii) periode hialinisasi, terjadi kematian selnya suplai darah di area ligamen periodontal yang terkompresi, langsung dari 7-14 hari atau lebih, dan (iii) periode sekunder, dengan resorpsi tulang *frontal* yang menyebabkan gigi akan (Jeon dkk., 2021).

Pada sisi tekanan, osteoklas multinuklear menginduksi resorpsi tulang agar gigi dapat bergerak searah dengan gaya yang diberikan. Selain itu, respon inflamasi diinduksi oleh pembentukan sitokin proinflamasi seperti *Tissue Necrosis Factor* (TNF), Interleukin-1 (IL-1), prostaglandin, IL-6, dan matriks metaloproteinase (MMP) dalam waktu singkat setelah pemberian tekanan. Sel yang mengalami gaya tekanan akan menginduksi osteoklastogenesis melalui peningkatan regulasi *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand* (RANKL). Sitokin proinflamasi menginduksi ekspresi RANKL untuk merangsang osteoklastogenesis, yang selanjutnya berkontribusi pada resorpsi tulang di OTM (Klein dkk., 2020).

Sistem RANK–RANKL–OPG terdiri dari tiga anggota yang berinteraksi satu sama lain. Ligan *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand* (RANKL) merupakan superfamili *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α). Ligan ini mengikat dan mengaktifkan *Receptor Activator of Nuclear Factor-KB* (RANK). Secara klasik, stimulasi RANKL digambarkan sebagai promotor diferensiasi osteoklas, yang berkontribusi terhadap resorpsi tulang dan peningkatan proliferasi dan kelangsungan hidup sel T yang distimulasi sel dendritik. Osteoprotegerin (OPG) adalah anggota lain dari superfamili reseptor TNF dan bertindak sebagai reseptor umpan yang berinteraksi dengan RANKL, menghambat aktivasi sinyal RANK dan membatasi pembentukan osteoklas. Dengan meningkatkan produksi RANKL atau menurunkan kadar reseptor umpannya OPG, akan menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan yang mendukung aktivasi osteoklas dan resorpsi tulang (Ono dkk., 2020; Di Cicco dkk., 2024).

Penelitian yang dilakukan Frazao dkk. (2020) menunjukkan bahwa etanol dapat mempengaruhi perubahan pada kualitas dan kepadatan tulang alveolar serta resorpsi tulang yang dibuktikan melalui penurunan *biomarker* tulang seperti Osteoprotegerin (OPG). Diferensiasi osteoklas ditandai dengan adanya peningkatan jumlah RANKL, yang dinilai berdasarkan rasio RANKL terhadap reseptor lawannya yaitu OPG. Etanol diketahui menstimulasi osteoklastogenesis melalui peningkatan ekspresi RANKL pada osteoblas. Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan osteoklastogenesis yang disebabkan oleh etanol disebabkan oleh peningkatan ekspresi RANKL pada osteoblas/sel stroma dan juga RANK pada prekursor osteoklas (Iitsuka dkk., 2012).

Selanjutnya, osteoblas akan mulai mengalami proliferasi sekitar hari ke-7. Pada hari ke-14, osteoblas bertransformasi secara aktif menjadi tulang *in bone* adalah tulang imatur yang terdiri dari fiber kolagen, amellar terdiri dari tulang kortikal yang terdiri dari fiber kolagen. Ini adalah akhir dari fase inflamasi dan merupakan awal dari fase yang ditandai dengan interaksi seluler *growth factor*, termasuk F-B (Dewi dkk., 2025)



1.14 Hewan Coba (*Rattus novergicus*)

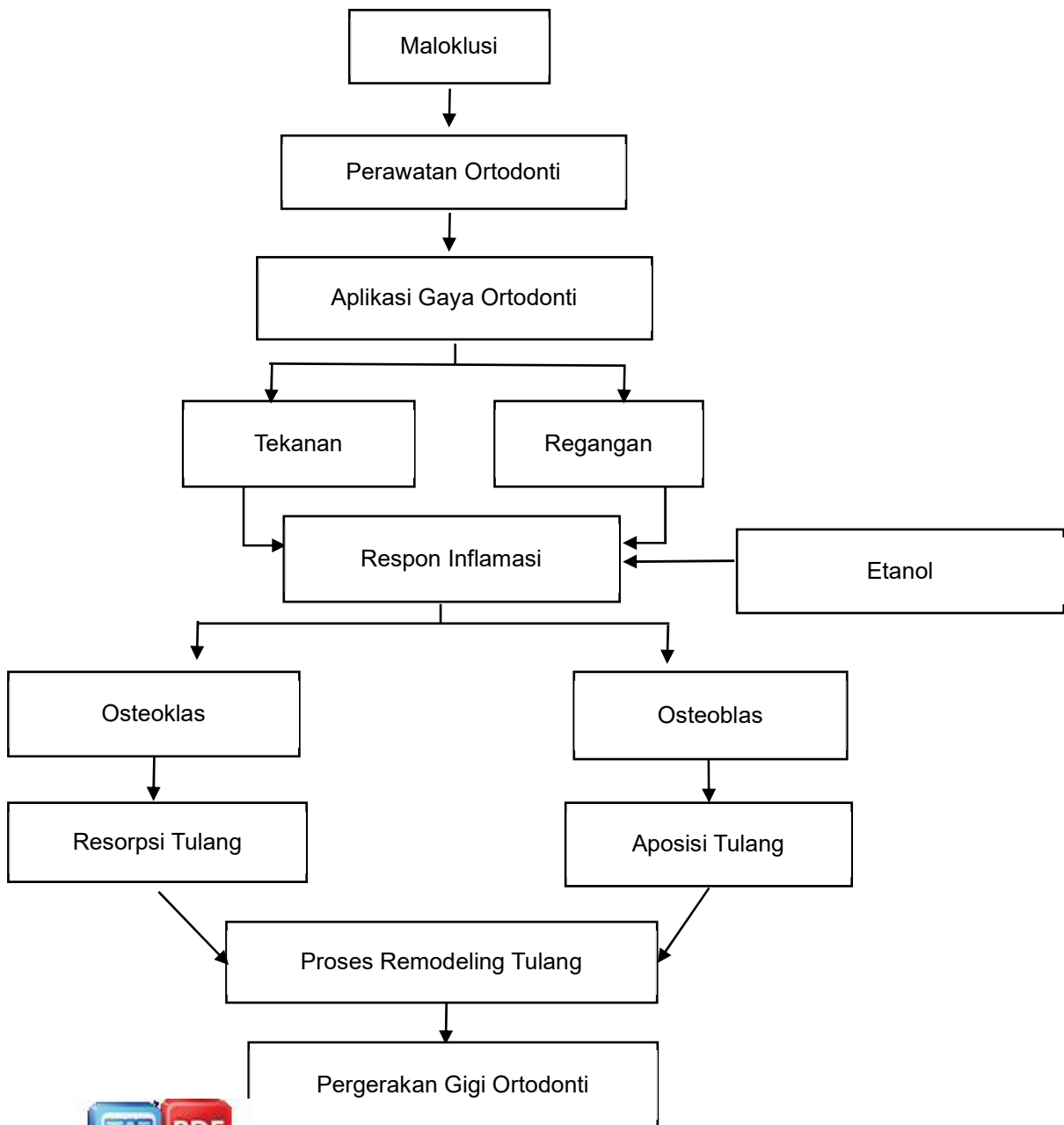
Rattus novergicus merupakan mamalia pertama yang didomestikasi untuk tujuan penelitian. Tikus Wistar adalah galur albino *outbred* yang dikembangkan untuk standarisasi penelitian biologi sel dan kedokteran klinis. Saat ini, tikus Wistar merupakan galur tikus yang paling populer digunakan sebagai bahan percobaan dalam penelitian epidemiologi, uji klinis, studi genetik (Modlinska dan Pisula, 2020).

Berikut adalah taksonomi dari *Rattus norvegicus*:

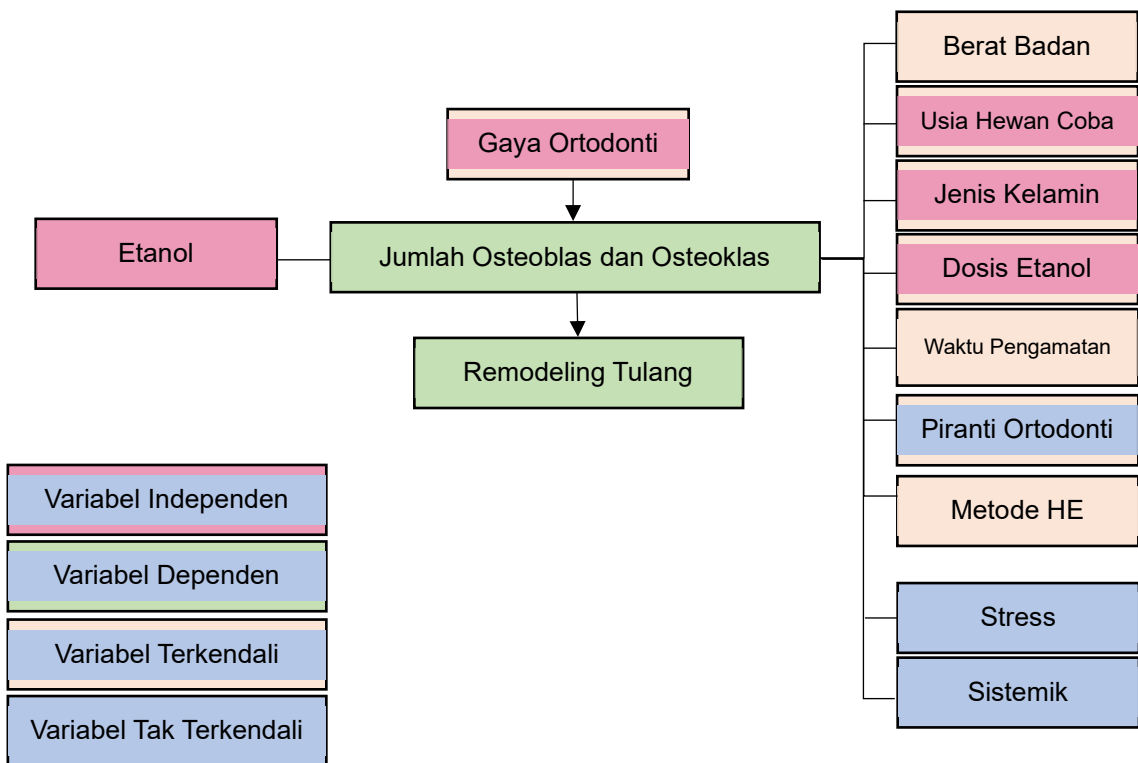
- Kingdom : Animalia
- Filum : Chordata
- Subfilum : Vertebrata
- Kelas : Mamalia
- Subkelas : Theria
- Ordo : Rodensia
- Subordo : Sciurognathi
- Famili : Muridae
- Subfamili : Murinae
- Genus : Rattus
- Spesies : *Rattus norvegicus*



1.15 Kerangka Teori



1.16 Kerangka Konsep



1.17 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan jumlah sel osteoklas dan osteoblas sebelum dan setelah pemberian etanol pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (*Rattus novvergicus*)?
2. Apakah ada perbedaan jumlah sel osteoklas dan osteoblas terhadap lama pemberian etanol pada kelompok kontrol dan perlakuan pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (*Rattus novvergicus*)?

1.18 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis perbedaan jumlah sel osteoblas dan osteoklas setelah pemberian etanol pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya pada tikus Wistar (*Rattus novvergicus*).

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui perbedaan jumlah sel osteoklas dan osteoblas sebelum dan setelah pemberian etanol pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (*Rattus novvergicus*),
2. Untuk mengetahui perbedaan jumlah sel osteoklas dan osteoblas terhadap lama pemberian etanol pada kelompok kontrol dan perlakuan pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (*Rattus novvergicus*).

1.19 Manfaat Penelitian

1.19.1 Manfaat Ilmiah

1. Sebagai bahan kajian pengetahuan bagi ortodontis mengenai pengaruh etanol terhadap jumlah osteoblas dan osteoklas dalam proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti.
2. Sebagai bahan kajian bagi peneliti selanjutnya mengenai pengaruh etanol dalam proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti.

1.19.2 Manfaat Aplikatif

Sebagai bahan pertimbangan alternatif dalam mempercepat proses remodeling tulang pada pergerakan gigi ortodonti

1.20 Hipotesis Penelitian



perbedaan jumlah sel osteoklas dan osteoblas sebelum dan pemberian etanol pada proses remodeling tulang selama aplikasi ortodonti pada tikus Wistar (*Rattus novvergicus*),
perbedaan jumlah sel osteoklas dan osteoblas terhadap lama pemberian etanol pada kelompok kontrol dan perlakuan pada proses remodeling tulang selama aplikasi gaya ortodonti pada tikus Wistar (*Rattus*

BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratoris dan rancangan penelitian *pre-post test control group*.

2.2 Waktu dan Tempat Penelitian

2.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Maret – Mei 2025

2.2.2 Tempat Penelitian

1. Proses perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin,
2. Pembuatan preparat jaringan tulang alveolar dilakukan Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya,
3. Proses pewarnaan dengan metode Hematoxylin Eosin (HE) di Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya,
4. Perhitungan jumlah sel osteoklas dan osteoblas dilakukan di Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya.

2.3 Populasi dan Sampel Penelitian

2.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah 30 hewan coba tikus *Rattus novergicus* strain jenis Wistar Outbred berjenis kelamin jantan.

2.3.2 Sampel Penelitian

1. Teknik pengambilan sampel penelitian
Pemilihan sampel penelitian menggunakan teknik total sampling
2. Besar sampel penelitian:
Pemilihan jumlah hewan coba mengacu pada rumus Indra (1999) yaitu:
$$n = ((15+p))/p$$

Keterangan:
n : Jumlah pengulangan/ besar sampel dalam kelompok
p : Jumlah perlakuan/ besarnya kelompok

Dalam penelitian ini jumlah kelompok perlakuan ada 4 kelompok, maka jumlah sampel yang dibutuhkan untuk masing-masing kelompok perlakuan adalah:

$$n = (15+p)/p$$

$$n = (15+4)/4$$

$$n = 19/4$$

$$n = 4,75$$

$$n = 5$$



Berdasarkan jumlah minimum sampel yang diperbolehkan statistik dan tidak melanggar prinsip 3R (*Reduction, nent, and Refinement*) yaitu pada penelitian ini menggunakan coba, jumlah sampel untuk tiap kelompok adalah 5 ekor.

Jadi jumlah sampel keseluruhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus. Keseluruhan tikus akan dibagi menjadi dua kelompok dan tiap kelompok terdiri atas 5 ekor tikus pada masing-masing hari ke-0, 3 dan 14.

2.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

- a. Kriteria inklusi:
 1. Kondisi tikus sehat
 2. Tidak ada abnormalitas anatomis yang tampak
 3. Berat badan tikus 200 – 250 gram
 4. Jenis kelamin jantan
 5. Usia tikus 2 – 3 bulan
- b. Kriteria eksklusi
 1. Tikus mati saat penelitian berjalan

2.4 Identifikasi Variabel Penelitian

- 2.4.1 Variabel bebas/*independent*
Variabel bebas dalam penelitian ini adalah etanol
- 2.4.2 Variabel terikat/*dependent*
Variabel terikat dalam penelitian ini adalah osteoklas dan osteoblas,
- 2.4.3 Variabel terkendali
Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah berat badan, usia hewan coba, jenis kelamin, dosis etanol, waktu pengamatan, piranti ortodonti, metode HE,
- 2.4.4 Variabel tidak terkendali
Variabel tidak terkendali dalam penelitian ini adalah stress dan sistemik hewan coba.

2.5 Definisi Operasional

Variabel	Definisi operasional	Skala	Satuan
1 Etanol	Senyawa yang terkandung pada minuman alkohol yang merupakan minuman keras. Etanol yang digunakan adalah etanol 20%. Dosis etanol yang akan disondasi pada hewan coba adalah $2,06\text{ml/kgBB} \times 0,25 \text{ kg}$ massa hewan coba yaitu 0,515 mL/hari.	Nominal	mg/ml
	nyaknya jumlah sel osteoklas yang berada pada tulang alveolar. Sel ini dapat pada permukaan tulang alveolar antara regio anterior dan posterior oksila pada regio gigi yang diinduksi oleh piranti ortodonti. Perhitungan jumlah sel	Rasio	Jumlah sel



osteoklas ini dilakukan di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x dan pewarnaan dengan metode Hematoxylin Eosin (HE).

3 Osteoblas	Banyaknya jumlah sel osteoblas yang berada pada tulang alveolar. Sel ini terdapat pada permukaan tulang alveolar antara regio anterior dan posterior maksila pada regio gigi yang diinduksi gaya ortodonti. Perhitungan jumlah sel osteoblas ini dilakukan di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x dan pewarnaan dengan metode Hematoxylin Eosin (HE).	Rasio	Jumlah sel
--------------------	--	-------	------------

2.6 Bahan dan Alat Penelitian

2.6.1 Bahan Penelitian

- Pakan standar hewan coba (Turbo, Indonesia)
- Air minum
- Etanol
- Flowable composite (Hexa Orthobond LC)
- Bahan anestetikum Ketamine
- Bahan embedding
- Aquadest (WIDA, Indonesia)
- Buffered Neutral Formalin 10% (Millipore, Germany)
- Asam Formiat 10%
- Xylol (Millipore, Germany)
- Meyer egg albumin (Medsupplypartners, USA)
- Paraffin solid (Histoplast, USA)
- Entellan/Canada Balsam (Millipore, Germany)
- Label (Self Adhesive Labels, Indonesia)
- Kertas saring (Whatman, England)
- Phosphate buffer saline (pH 7,6)
- Peroxidase blocking solution
- Prediluted blocking serum
- Horseradish peroxidase (HRP)



an

g pemeliharaan hewan coba (Lion Star, Indonesia)
 makan dan minum hewan coba (Lion Star, Indonesia)
 sed coil spring (American Orthodontic)
 (Pro-Ject, Indonesia)
 tur (Pyrex, Japan)

- f. Beaker glass (Pyrex, Japan)
- g. Blade Scalpel (Dentica, USA)
- h. Scalpel (Dentica, USA)
- i. Alat potong tulang/knoble tang (Yamaco, Japan)
- j. Pinset anatomi (Dentica, USA)
- k. Botol untuk dekalsifikasi (Lion Star, Indonesia)
- l. Mikrotomotor contra angle low speed
- m. Minidril
- n. Diamond round bur no.1 (Edents, Switzerland)
- o. Waterbath (Roundfin, China)
- p. Paraffin dispenser (Roundfin, China)
- q. Kuas kecil (Mastona, China)
- r. Kertas saring
- s. Staining jar
- t. Mikroskop cahaya (Leica, Germany)
- u. Objek glass (Sail Brand, China)
- v. Deck glass (Sail Brand, China)
- w. Sarung tangan dan masker (Sensi Gloves, Indonesia)
- x. Digital Gear Tooth Caliper (Mitutoyo)
- y. Tension Gauge Orthodontic
- z. Kamera

2.7 Konversi Dosis Etanol

Pengenceran etanol 20% dengan rumus, sebagai berikut:

- Sediaan etanol yang ada = 95%
- Konsentrasi yang diharapkan = 20%
- Volume konsentrasi etanol 20% = 100ml

Penyelesaian:

$$M1.V1 = M2.V2$$

$$95\%.V1 = 20\%.100\text{ml}$$

$$V1 = \frac{20\%.100\text{ml}}{95\%} = 21,05 \text{ ml} \sim 21,1 \text{ ml}$$

Jadi 21,1 ml + 78,9 ml Aquades = larutan 100ml etanol 20%

Dengan diketahui:

- Massa jenis alkohol 20% = 0,9704 g/ml
- Massa dari konsentrasi yang akan diberikan = 2 g/kg BB
- Massa hewan coba = 250 g = 0,25kg

mengetahui volume etanol yang akan disondasi pada hewan



$$9704 \text{ g/ml} = m/v$$

$$= \frac{2 \text{ g}}{v}$$

$$v = \frac{2 \text{ g}}{0,9704 \text{ g/ml}} = v = 2,06 \text{ ml}$$

Jadi, volume larutan yang akan disondasi pada hewan coba adalah 2,06 ml/kgBB x 0,25 kg massa hewan coba = 0,515 ml yang akan disondasi/hari.

2.8 Prosedur Penelitian

a. Persiapan *Ethical Clearance*

Keterangan kelayakan etik penelitian diproses agar peneliti dapat melakukan penelitian dengan serangkaian kegiatan pada hewan coba. Keterangan kelayakan etik penelitian ini dikeluarkan oleh Unit Etika dan Advokasi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Penelitian ini telah disetujui komisi etik nomor: 080/KEPK FKG-RSGMP UH/EA/III/2025.

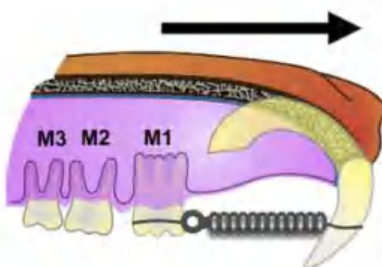
b. Persiapan hewan coba

Hewan coba dilakukan aklitipasi untuk proses adaptasi dengan tempat tinggal dan makanan selama satu minggu sebelum diberikan perlakuan. Hewan coba yang sudah diadaptasikan akan dikelompokkan menjadi 2 kelompok besar, yaitu kelompok K (kontrol) dan kelompok P (Perlakuan) dengan rincian sebagai berikut:

Kelompok	Hari ke-0	Hari ke-3	Hari ke-14
Kontrol (K)	K1 : 5 tikus	K2 : 5 tikus	K3 : 5 tikus
Perlakuan (P)	P1 : 5 tikus	P2 : 5 tikus	P3: 5 tikus

c. Pemasangan NiTi Closed Coil Spring

- Selama prosedur pemasangan dan aktivasi *NiTi closed coil spring*, dilakukan injeksi intramuskuler. Bahan anastesi yang digunakan berupa ketamin.
- Sebelum dipasang kekuatan *NiTi closed coil spring* diukur dengan menggunakan tension gauge untuk menghasilkan kekuatan sebesar 50 gf (gram force).



Gambar 2.1 Ilustrasi hewan coba dengan aplikasi gaya menggunakan NiTi spring 50 gf (wire tambahan dimasukkan ke dalam ujung *closed coil spring* antara molar kanan atas pertama dan gigi insisivus atas (Seong, 2022)



closed coil spring diletakkan di antara gigi insisivus sentral dan molar pertama kanan rahang atas. Peranti ini difiksasi

dengan 0,1 mm *stainless steel ligature* yang dipasang mengelilingi gigi insisif sentral rahang atas dan gigi molar pertama kanan rahang atas. Untuk meningkatkan retensi, diaplikasikan *composite flow*.

d. Pemberian Etanol

Pemberian etanol pada hewan coba tikus dilakukan peroral dengan menggunakan sondasi dengan volume larutan Jadi, volume larutan yang akan disondasi pada hewan coba adalah $2,06 \text{ ml/kgBB} \times 0,25 \text{ kg}$ massa hewan coba = 0,515 ml yang akan disondasi/hari.

e. Pembuatan Preparat Histologis

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pada hari ke-0, 3, dan 14 setelah perlakuan, kelompok kontrol dan perlakuan akan didekapitasi. Sebelum didekapitasi, tikus diberi injeksi ketamine secara intramuskular pada paha bagian atas. Tikus akan didekapitasi dengan *cervical dislocation* (ibu jari dan jari telunjuk ditempatkan dikedua sisi leher pada dasar tulang tengkorak, tangan lainnya menarik ekor atau kaki bagian belakang sehingga bagian servikal tikus terpisah dari tulang tengkorak). Maksila selebar gigi insisivus diambil dan direndam ke dalam larutan untuk proses lisis dan fiksasi selama 24 jam. Fiksasi dilakukan dengan memasukkan jaringan tulang yang telah diambil ke dalam formalin 10% (pH 7,0) untuk memelihara struktur jaringan. Setelah itu dilakukan dekalsifikasi dengan menggunakan bahan-bahan sebagai berikut: aluminum klorida 7 gram, HCl 37% sebanyak 8,5 mL, asam formiat pekat 5 mL, dan akuades steril untuk pengenceran hingga volume mencapai 100 mL.

Prosedur pembuatan preparat histopatologi dengan tahapan:

1. *Embedding*

Maksila direndam dalam larutan fiksatif berupa formalin selama 1-7 hari. Kemudian direndam dalam etanol 70% selama 24 jam dan dilanjutkan dengan etanol 80% selama 2 jam, direndam dalam etanol 90% dan 96% secara berurutan masing-masing 30 menit. Dilanjutkan perendaman sebanyak 3x dalam etanol selama 30 menit masing-masing dalam botol yang berbeda. Direndam dalam xylol sebanyak 2x masing-masing selama 30 menit. Proses selanjutnya dikerjakan dalam inkubator dengan suhu 56-58°C. Direndam dalam xylol, kemudian dalam paraffin sebanyak 3 kali, kemudian dilanjutkan dengan *embedding* dengan mencelupkan maksila dalam paraffin cair yang telah dituang dalam wadah. Setelah beberapa saat, memadat dan maksila berada dalam blok.



ect glass

ct glass (baru) ditandai dengan kikir atau pen dan direndam ol 70% selama semalam. Dikeringkan dan dihindarkan dari pkan selama 30 detik dalam 0,05% gelatin hangat yang lam aquades. Gelatin 0,5% sebanyak 100 ml digunakan untuk as. Kemudian dikeringkan dalam ruang tertutup.

3. Pembuatan preparat jaringan

Jaringan pada blok paraffin hasil *embedding* dimasukan dalam penjepit (*block holder*) mikrotom dan diatur kesejajaran permukaannya lalu dipotong dengan mata pisau mikrotom. Pemotongan diawali dengan mengatur ketebalan irisan diatas 10 mikrometer. Pemotongan yang bagus akan menghasilkan bentuk potongan seperti pita. Irisan diambil dengan pinset dan dimasukkan air (suhu ruang) untuk membuka lipatan yang mungkin terjadi pada preparat. Hasil irisan dipindahkan dengan menggunakan jarum ke air hangat (38°-40°C) untuk meluruskan kerutan halus yang ada. Irisan yang terentang sempurna diambil dengan gelas objek. Potongan terpilih dikeringkan dan diletakkan di atas *hotplate* (38°-40°C) sampai kering. Selanjutnya preparat disimpan dalam inkubator suhu 38°-40°C selama 24 jam.

4. Pengamatan dengan menggunakan metode HE

- Proses deparafinisasi, yaitu penghilangan parafin dengan memasukkan preparat ke dalam seri larutan xylol III, xylol II, dan xylol I,
- Proses rehidrasi, yaitu dengan memasukkan preparat ke dalam seri larutan alkohol absolut sampai alkohol 70% secara berurutan,
- Preparat diwarnai dengan pewarna hematosiklin dilanjutkan dengan pencucian dalam akuades,
- Preparat diwarnai dengan eosin lalu preparat dimasukkan kedalam alkohol bertingkat mulai alkohol 70% sampai alkohol absolut setelah itu dilakukan penjernihan (*clearing*) dengan xylol murni,
- Sediaan ditutup dengan *cover glass (mounting)* dan siap untuk dilakukan pengamatan di bawah mikroskop,
- Pengamatan sediaan dilakukan dengan menggunakan mikroskop dengan pembesaran 400 kali untuk melakukan penghitungan jumlah sel osteoblas dan osteoklas.

f. Analisis Data

Jumlah osteoblas dan osteoklas yang didapatkan terlebih dahulu diuji normalitas datanya menggunakan Shapiro Wilk Test, karena jumlah subjek penelitian kurang dari 50 subjek. Jika hasil uji normalitas $>0,05$ maka data berdistribusi normal dan dilanjutkan dengan uji parametrik menggunakan *Independent Sample T-Test* untuk mengetahui perbedaan jumlah osteoklas dan osteoblas pada kelompok kontrol dan perlakuan, kemudian selanjutnya menganalisa perbedaan berdasarkan lama waktu pengamatan dilakukan

si.



2.9 Alur Penelitian

