

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipersensitivitas terhadap logam adalah gangguan imunitas yang sering dijumpai, dimana sistem imun meningkatkan respon alergi pada ion logam melalui kontak kulit, inhalasi paru-paru, dan implan mengandung logam. Respon tersebut dapat bermanifestasi sebagai gangguan yang sederhana hingga penyakit sistemik yang mengancam jiwa. Reaksi alergi terhadap nikel (Ni) adalah hipersensitivitas logam manusia yang paling banyak ditemukan dan mempengaruhi hingga 10% dari populasi manusia.³⁵ Prevalensi hipersensitivitas pada pengguna alat ortodonti cekat sebesar 28,3%, pada perempuan sebesar 23%, disertai adanya korelasi positif antara hipersensitivitas tersebut dengan riwayat alergi terhadap logam, dan penggunaan bahan logam sehari-hari.³⁶⁻³⁸ Reaksi hipersensitivitas dapat menyebabkan dihentikannya perawatan ortodonti, atau disubstitusi dengan aloi bebas nikel.

Perawatan ortodonti menjadi salah satu kebutuhan hidup masa kini. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar Nasional tahun 2013 menunjukkan proporsi penduduk dengan gigi berjejal (maloklusi) di Indonesia adalah 14,3% dari seluruh penduduk, dan hanya 0,7% dari seluruh penduduk Indonesia yang telah menerima perawatan ortodonti.³⁹ Pemulihan maloklusi akan meningkatkan efektivitas dalam pengunyahan,⁴⁰ fungsi bicara,⁴¹ estetika, kesehatan gigi dan jaringan periodontal, serta jaringan lunak rongga mulut.⁴² Perawatan ortodonti dengan alat ortodonti cekat memiliki berbagai risiko dan komplikasi baik pada gigi, jaringan periodontal, sendi temporomandibular, jaringan lunak sekitar mulut, gastrointestinal, dan psikologis. Beberapa contoh adalah kerusakan pada email, peningkatan jumlah plak, gangguan keseimbangan flora normal rongga mulut, inflamasi: gingivitis dan periodontitis, hingga memicu terjadinya karies. Komplikasi lain yang dapat diakibatkan pemakaian alat ortodonti

berbasis logam adalah hipersensitivitas tipe IV. Prevalensi dermatitis kontak nikel di seluruh dunia diperkirakan sebesar 4-5%. Sumber lain menyatakan prevalensi hipersensitivitas nikel adalah 17% wanita dan 3% laki-laki, sedangkan prevalensi hipersensitivitas kromium sebesar 1-3%. Wanita lebih banyak mengalami hipersensitivitas nikel, karena kontak dengan perhiasan, pakaian, peralatan rumah tangga yang mengandung nikel.^{38,43-45}

Reaksi hipersensitivitas terhadap ion metal (nikel dan kromium) ditemukan sebagai kontak dermatitis pada area wajah dan leher, lesi-lesi pada mukosa mulut dan gingiva, dan terkadang menimbulkan reaksi sistemik. Alergi terhadap nikel merupakan jenis yang paling ditemukan pada negara berkembang dan sebagian besar bermanifestasi sebagai reaksi hipersensitivitas tipe IV. Braket pada alat ortodonti cekat rata-rata mengandung 8% nikel dan berbagai bahan ortodonti lainnya berbasis aloi nikel-titanium mengandung 70% nikel.⁴⁶ Bak dan Lee, 2015, menyatakan bahwa insidensi alergi nikel meningkat tinggi secara signifikan pada pasien dengan riwayat pemakaian alat ortodonti cekat.^{47,48} Prevalensi terjadinya alergi pada perawatan ortodonti adalah 0,3-0,4%. Beberapa faktor yang diduga dominan terhadap terjadinya alergi pada perawatan ortodonti tersebut adalah riwayat paparan nikel, biasanya dari penggunaan anting-anting, dan riwayat alergi lainnya.⁴⁹

Reaksi hipersensitivitas tipe IV karena ion Ni^{2+} dimediasi oleh hapten, di mana ion Ni^{2+} terikat pada protein yang lebih besar menjadi antigen. Hapten mengikat molekul peptida-MHC (*major histocompatibility complex*) yang diekspresikan oleh APC (*antigen presenting cell*) yang bermigrasi ke kelenjar getah bening dan mengenalkan antigen pada *hapten-specific* sel T *naive* yang berdiferensiasi menjadi CD4^+ dan CD8^+ Ni^{2+} -*specific* sel T.⁷ Eksposur ion Cr^{2+} juga dapat menginduksi respon imun hingga bermanifestasi klinis seperti dermatitis kontak, walaupun lebih jarang daripada nikel. $\text{IFN-}\gamma$ terlepas setelah terjadi stimulasi ion logam, dan meningkat kadarnya seiring dengan respon *in vivo* yang terjadi. $\text{IFN-}\gamma$ Ni terdeteksi pada responden dengan *patch test* positif Ni. Pada subjek dengan *patch test* negatif terdeteksi

sejumlah IL-10 ketika distimulasi dengan ion logam, disertai dengan sejumlah respon IFN- γ . Penelitian Bordignon dkk, 2008, menemukan korelasi negatif antara IL-10 dan IFN- γ , di mana IL-10 lebih berperan menyokong karakteristik *in vivo* dibanding dengan IFN- γ .⁸ Sebagian besar sitokin berfungsi di dekat tempat mereka diproduksi di dalam organ target, namun pembentukan sitokin dalam jumlah besar dapat menyebabkan masuknya sitokin ke dalam sirkulasi dan deteksi di dalam serum. Pengukuran kadar sitokin serum dapat digunakan sebagai spesimen non-invasif penanda tingkat keparahan suatu penyakit.⁴⁵

Secara umum ion Ni memiliki potensi sensitasi yang rendah. Individu dengan riwayat alergi nikel memiliki frekuensi IFN- γ -*releasing cell* lebih tinggi dibanding kontrol. Individu tanpa riwayat alergi nikel terdeteksi juga respon IL-10 tanpa terdeteksi respon IFN- γ . *Ni-specific-IFN- γ* yang diproduksi sel T CD4+ dan CD8+ merupakan efektor utama terhadap sensitasi dan bertanggung jawab langsung terhadap manifestasi klinis, sedangkan IL-10 diperkirakan berfungsi menekan respon tersebut. Efek merugikan dari sel T CD8+ kemungkinan karena ditekan oleh regulasi tersebut. IL-10 pada manusia teridentifikasi sebagai sitokin antiinflamasi yang diproduksi oleh sel T CD4+ Th1 dan Th2 yang menghambat proliferasi sel T.^{50,51}

Aloi logam yang dapat kembali pada bentuk semula setelah defleksi banyak digunakan awalnya pada bidang aeronautika. Bidang ortodonsia mengadopsi pemakaian aloi nikel tersebut pada tahap *alignment* gigi-geligi pada awal perawatan ortodonti, di mana defleksi yang besar diperlukan dan aloi tersebut memiliki modulus elastisitas yang rendah dan *springback* yang sangat baik dibandingkan dengan aloi lain. Beberapa pemakaian aloi lain sebagai pengganti telah banyak diupayakan namun belum dapat menggantikan keunggulan aloi nikel pada tahap *alignment* gigi-geligi.⁵² Penambahan kromium dalam aloi nikel-titanium (Ni-Ti) meningkatkan kekerasan makro dan mikro.⁵³

Ion Ni^{2+} dan Cr^{2+} terlepas ke dalam saliva karena proses korosi akibat perbedaan konsentrasi oksigen. Proses korosi tersebut melepaskan ion metal yang berkontak dengan sel dan jaringan di sekitarnya atau masuk ke dalam tubuh (sebagian besar melalui usus halus). Toksisitas dan sensitisasi jaringan dapat terpicu jika pada jumlah tertentu ion tersebut tidak biokompatibel. Penetrasi ion pada jaringan keras dan lunak banyak ditemukan, dan terkadang menyebabkan lesi mukosa oral, alergi, sensasi rasa metal pada pengecapan, hingga menyebabkan *burning mouth sensation*. Komplikasi pada tahap parah menyebabkan dihentikannya perawatan ortodonti tersebut.^{54,55} Walaupun konsentrasi ion Ni dan Cr yang terlepas karena korosi pada braket masih di bawah *dietary intake*, konsentrasi tersebut sudah mampu menginduksi kerusakan DNA (*deoxyribonucleic acid*) sel mukosa. Studi eksperimental dan epidemiologis menegaskan bahwa paparan terhadap senyawa Ni berhubungan dengan terjadinya kanker hidung dan paru, dan senyawa Cr kemungkinan bersifat karsinogenik.^{36,56,57}

Peningkatan ion nikel dan besi pada saliva terjadi setelah pemasangan alat ortodonti cekat, walaupun secara keseluruhan penelitian tersebut melaporkan tidak terdapat perbedaan signifikan konsentrasi ion Ni^{2+} pada saliva kontrol dan perlakuan.⁵⁸ Biodegradasi pada permukaan braket logam ditemukan pada pemeriksaan SEM setelah 12-24 pemakaian dalam rongga mulut. Biodegradasi tersebut berupa korosi *pitting*, deformasi plastis, retakan, dan deposit material (dengan unsur kimia didominasi oleh karbon dan oksigen). Gesekan yang dihasilkan bertambah seiring waktu penggunaan intraoral terkait bertambahnya kekasaran permukaan karena korosi. Braket dinilai baik ketika koefisien friksi sebelum dan setelah pemakaian memiliki nilai rendah atau friksi tidak banyak berubah setelah pemakaian karena ketahanan logam tersebut terhadap korosi.⁵⁹

Propolis merupakan bahan resin yang dikumpulkan oleh lebah madu yang berfungsi sebagai penambal sarang dan pembalsam benda asing yang masuk ke dalam sarang lebah. Aktivitas antiinflamasi propolis berpotensi mereduksi peradangan pada gusi. Propolis memiliki

efek inhibisi terhadap korosi baja karbon (*carbon steel*) yang biasa digunakan sebagai bahan pembuat braket. Sifat inhibisi korosif propolis bertambah seiring penambahan konsentrasi propolis.⁶⁰⁻⁶² Meskipun relatif aman (dihitung dosis aman, ~1.4 mg per kg berat badan per hari pada manusia), propolis memiliki efek samping, seperti *xerostomia*, sakit lambung dan hipersensitivitas. Sebuah strategi telah dilakukan oleh Gardana, dkk, untuk mengeluarkan komposisi alergen dari propolis tanpa berpengaruh terhadap kandungan flavonoid yang merupakan molekul bioaktif utama propolis, sehingga mengurangi potensi hipersensitivitas tersebut.⁶³

Brazilian propolis, salah satu varian propolis berwarna hijau yang dibentuk oleh lebah dari tanaman tradisional Brazil *Baccharis dracunculifolia*, memiliki efek antikorosif terhadap *mild steel*. Efek antikorosif diduga berasal dari komponen terbesar varian propolis tersebut yaitu *3,5-diprenyl-4-hydroxycinnamic acid* (DHCA), atau dikenal sebagai artepilin C, suatu bahan yang kurang larut dalam air pada medium netral. Brazilian propolis meninggalkan lapisan pelindung pada permukaan logam. Beberapa senyawa organik diketahui cukup efektif dalam menghambat korosi logam dan aloi. Daya hambat korosi bahan tersebut diduga terkait dengan daya adsorpsi kimia. Sebagian besar senyawa organik mengandung nitrogen, sulfur, oksigen, sehingga beberapa elektron bebas pada molekulnya mampu berikatan dengan permukaan logam. Inhibitor korosi dari bahan organik diharapkan mampu memberikan efek menguntungkan dan tidak toksik jika dibandingkan dengan menggunakan senyawa sintetik. Perendaman *mild steel* yang dilapisi Brazilian propolis menunjukkan perbedaan kuantitas korosi yang signifikan ketika dibandingkan dengan kontrol.^{1,64,65} Beberapa varian Brazilian propolis tidak memberikan efek terhadap ekspresi dan produksi Th2 *type*-sitokin, namun varian Brazilian propolis lainnya (*Apis mellifera*) terhadap *supernatant* dari sistem pernafasan bawah mendeteksi peningkatan IL-10. Brazilian propolis menghambat differensiasi Th1 *type*-sitokin, IFN- γ dan IFN- γ -*producing cell*, sehingga menekan timbulnya hipersensitivitas tipe 4.^{2,47}

Pemberian *coating* sering dilakukan paska aplikasi GIC (*glass ionomer cement*) untuk kekerasan permukaan. Pengolesan *petroleum jelly* sedikit meningkatkan kekerasan permukaan jika dibandingkan dengan *wax*. Pemberian *wax* mendeteksi ketahanan terhadap pelepasan ion selama 1 dan 7 hari, walaupun terdeteksi pelepasan ion setelah *wax* dilepas dan terpapar kembali dengan lingkungan rongga mulut.⁶⁶

Berdasarkan sifat antikorosi dan antiinflamasi, propolis memiliki potensi untuk dapat dikembangkan dalam pencegahan korosi dan hipersensitivitas tipe IV pada pengguna alat ortodonti cekat. Berdasarkan uraian tersebut, penulis bermaksud meneliti efektivitas propolis sebagai antikorosi dan hipersensitivitas tipe IV, dan mengujikannya *in-vivo* pada hewan coba dengan alat ortodontik cekat, sebelum mengujikan langsung kepada pengguna alat ortodonti cekat. Saat ini penatalaksanaan gingivitis pada pemakaian alat ortodonti cekat lebih diutamakan dengan penggunaan obat kumur berbasis klorheksidin yang tidak memiliki efek antikorosif, atau *flouride* bersifat korosif terhadap logam, sehingga diduga dapat mengganggu kestabilan materi braket di dalam rongga mulut, sedangkan penulis menduga penggunaan propolis dapat berpotensi sebagai inhibitor korosi terhadap braket metal. Penatalaksanaan hipersensitivitas tipe IV pada pemakai alat ortodonti cekat saat ini diutamakan dengan penggantian braket metal dengan braket non-metal, yang memiliki kekuatan lebih rendah dan memberikan friksi lebih tinggi, ataupun braket metal hipoalergik dengan komposisi Ni yang lebih rendah, namun penggunaan kawat berbahan Ni tidak terelakkan dalam penatalaksanaan ortodonti karena sifat elastisnya yang belum tergantikan. Penulis menduga penggunaan propolis dapat meminimalisasi insidensi hipersensitivitas tipe IV pada pemakai alat ortodonti cekat. Penelitian dilakukan pada hewan coba kelinci untuk menyesuaikan ukuran gigi hewan coba dengan jenis braket yang tersedia. Kelinci memiliki ukuran tubuh terbesar dalam tingkatan eksperimental yang sama dengan tikus (level 3). Kelinci jantan memiliki tingkat stress terhadap trauma yang lebih rendah.⁶⁷

B. Perumusan Masalah

1. Umum

Apakah *wax* Brazilian propolis mampu menurunkan status korosi, status fisik dan status hipersensitivitas tipe IV pada pemakaian alat ortodonti cekat berbahan logam?

2. Khusus

- a. Apakah kadar ion Ni^{2+} dalam saliva setelah pemakaian *wax* Brazilian propolis pada kelinci dengan braket ortodonti lebih sedikit daripada kontrol?
- b. Apakah kadar ion Cr^{2+} dalam saliva setelah pemakaian *wax* Brazilian propolis pada kelinci dengan braket ortodonti lebih sedikit daripada kontrol?
- c. Apakah skor kekasaran permukaan braket ortodonti setelah pemakaian *wax* Brazilian propolis pada kelinci dengan braket ortodonti lebih kecil daripada kontrol?
- d. Apakah skor tahanan terhadap friksi setelah pemakaian *wax* Brazilian propolis pada kelinci dengan braket dan kawat ortodonti lebih kecil daripada kontrol?
- e. Apakah kadar IFN- γ dalam serum setelah pemakaian *wax* Brazilian propolis pada kelinci dengan braket ortodonti lebih menurun daripada kontrol?
- f. Apakah kadar IL-10 dalam serum setelah pemakaian *wax* Brazilian propolis pada kelinci dengan braket ortodonti lebih meningkat daripada kontrol?

C. Orisinalitas

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka, tidak ditemukan penelitian serupa dengan propolis untuk menghambat terjadinya korosi pada penggunaan alat ortodonti cekat. Adapun penelitian serupa yang ditemukan tercantum pada tabel 1. Beda penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah berdesain eksperimental laboratoris dengan menguji pengaruh *wax* propolis terhadap perubahan kadar IFN- γ dan IL-10, dan menggunakan SEM dan *universal testing*

machine untuk tahanan friksi setelah penggunaan braket dan kawat metal secara *in vivo* pada kelinci tersensitisasi Ni.

Tabel 1. Daftar penelitian yang sudah dipublikasikan terkait korosi kawat dan braket, dan propolis

No	Peneliti, Judul, Tahun	Desain	Hasil
1	Tahereh Hosseinzadeh Nik, et al, Effect of chlorhexidine-containing prophylactic agent on the surface characterization and frictional resistance between orthodontic brackets and archwires: an in-vitro study, 2013 ³⁵	eksperimental laboratoris, menggunakan SEM dan AFM untuk kekasaran permukaan dan universal testing machine untuk tahanan friksi setelah perendaman braket dan kawat metal pada klorheksidin dan saliva buatan (kontrol)	Tidak terdapat perbedaan kekasaran permukaan dan tahanan terhadap friksi antara perendaman braket dan kawat pada larutan klorheksidin dan saliva buatan.
2	Seyed Hamid Raji, et al, Bacterial colonization on coated and uncoated orthodontic wires: A prospective clinical trial, 2014 ³⁶	eksperimental klinis, membandingkan kekasaran permukaan dgn <i>roughness testing machine</i> , dan jumlah koloni bakteri antara pengguna alat ortodonti dengan kawat <i>coated</i> dan <i>uncoated</i>	Terdapat perbedaan signifikan kekasaran permukaan dan jumlah koloni bakteri pada kawat <i>coated</i> dan <i>uncoated</i>
3	Gamze Metin-Hürsoy, et al, Nanosilver coated orthodontic brackets : <i>in-vivo</i> antibacterial properties and ion release, 2016 ³⁷	eksperimental pada hewan coba tikus Wistar Albino, membandingkan jumlah bakteri <i>streptococcus mutans</i> , kadar silver pada darah dan saliva (dengan alat ICP-MS) antara kelompok perlakuan dengan braket dilapisi nanosilver dan kontrol	Akumulasi plak dan jumlah bakteri <i>streptococcus mutans</i> pada braket dilapisi nanosilver secara signifikan lebih sedikit dibanding kontrol, sedangkan kadar silver pada saliva berbeda signifikan hanya pada hari ke-3.
4	Agnieszka Machorowska-Pienidhek, et al, Influence of Propolis on Hygiene, Gingival Condition, and Oral Microflora in Patients with Cleft Lip and Palate Treated with Fixed Orthodontic Appliances, 2013 ³⁸	eksperimental klinis, membandingkan API, OPI, GI dan jumlah bakteri anaerob, aerob dan jamur <i>Candida</i> pada penderita cleft lip dan palate, kelompok perlakuan menggunakan pasta gigi yang mengandung propolis, dan kelompok kontrol tanpa propolis.	Terdapat perbedaan signifikan pada tingkat kesehatan gingiva, pengurangan plak gigi, dan jumlah bakteri gram positif pada kelompok perlakuan

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Membuktikan *wax* Brazilian propolis mampu menurunkan status korosi, status fisik dan status hipersensitivitas tipe IV pada pemakaian alat ortodonti cekat berbahan logam.

2. Tujuan Khusus

- a. Membuktikan kadar ion Ni^{2+} dalam saliva setelah pemakaian *wax* Brazilian propolis pada kelinci dengan braket ortodonti lebih sedikit daripada kontrol
- b. Membuktikan kadar ion Cr^{2+} dalam saliva setelah pemakaian *wax* Brazilian propolis pada kelinci dengan braket ortodonti lebih sedikit daripada kontrol
- c. Membuktikan skor kekasaran permukaan braket ortodonti setelah pemakaian *wax* Brazilian propolis pada kelinci dengan braket ortodonti lebih kecil daripada kontrol
- d. Membuktikan skor tahanan terhadap friksi setelah pemakaian *wax* Brazilian propolis pada kelinci dengan braket dan kawat ortodonti lebih kecil daripada kontrol
- e. Membuktikan kadar $\text{IFN-}\gamma$ dalam serum setelah pemakaian *wax* Brazilian propolis pada kelinci dengan braket ortodonti lebih menurun daripada kontrol
- f. Membuktikan kadar IL-10 dalam serum setelah pemakaian *wax* Brazilian propolis pada kelinci dengan braket ortodonti lebih meningkat daripada kontrol

E. Manfaat Penelitian

1. Di bidang ilmu pengetahuan

Hasil penelitian diharapkan dapat menambah informasi pengembangan ilmu di bidang kedokteran gigi dan farmasi serta menjadi salah satu aspek pengembangan penelitian lain.

2. Di bidang pelayanan kesehatan masyarakat

- a. Menjadi bukti ilmiah pertimbangan dalam penatalaksanaan hipersensitivitas tipe IV pada penggunaan alat ortodonti cekat berbahan metal.
- b. Menjadi bukti ilmiah dapat tidaknya propolis digunakan untuk meminimalisasi terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe IV pada pengguna alat ortodonti cekat yang memiliki kerentanan hipersensitivitas terhadap Ni.

- c. Menjadi bukti ilmiah dapat tidaknya *wax* Brazilian propolis digunakan untuk meminimalisasi proses korosi yang terjadi pada braket dan kawat metal yang dapat berdampak terhadap perawatan ortodonti yang dilakukan
- d. Menjadi pilihan perawatan dalam meminimalisasi dampak perawatan ortodonti yang dilakukan

