

Jumlah Sel Osteoklas pada Tulang Alveolar Daerah Tekanan Gigi Tikus yang Diinduksi Gaya Mekanis Ortodonti

(Number of Osteoclast Cells in The Alveolar Bone Pressure Area of Mice Induced Mechanical Force Orthodontics)

Samahi Arrahma¹, Herniyati², Dwi Prijatmoko²

¹ Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

² Bagian Orthodontia, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

³ Bagian Orthodontia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Abstrak

Gaya mekanis ortodonti menghasilkan daerah tekanan dan tarikan. Pada daerah tekanan terjadi resorpsi tulang alveolar yang dilakukan oleh sel osteoklas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan jumlah sel osteoklas pada tulang alveolar daerah tekanan gigi tikus yang diinduksi gaya mekanis ortodonti. Desain penelitian adalah *Experimental* dengan teknik *The Post Test Only Control Group Design*. 36 ekor tikus jantan dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok K: tikus tidak diberi gaya mekanis ortodonti. Kelompok P: diberi gaya mekanis ortodonti (GMO). GMO pada tikus diberikan pada gigi molar-1 (M-1) rahang atas (RA) kanan dan pada kedua gigi insisivus RA menggunakan *Nickel Titanium Orthodontic Closed Coil Spring* diameter 0,01 inci sepanjang 6 mm dengan gaya ortodonti sebesar 3,5 oz = 85,05 gr/cm² = 10 grF selama 1 minggu, 2 minggu dan 3 minggu. Hasil penelitian selama 1 minggu (1,99), 2 minggu (1,92), dan 3 minggu (1,75). Kesimpulan pemberian gaya mekanis ortodonti meningkatkan jumlah sel osteoklas pada hari ke-8 (1 minggu), ke-15 (2 minggu), dan ke-22 (3 minggu). Berdasarkan waktu pengamatan terjadi kecenderungan penurunan jumlah sel osteoklas dari 1 minggu ke 2 minggu kemudian ke 3 minggu namun tidak signifikan.

Kata kunci: daerah tekanan, gaya mekanis ortodonti, resorpsi, sel osteoklas

Abstract

The mechanical force of orthodontics produces areas of pressure and pull. In the pressure area occurs resorption of alveolar bones carried out by osteoclast cells. The study aims to find out the change in the number of osteoclast cells in the alveolar bone pressure area of mouse teeth that induced mechanical force orthodontics. 36 male rats are divided into 6 groups. Group K: mice are not given a mechanical style of orthodontics. Group P: mechanically styled orthodontics (GMOs). GMOs in mice were administered to the upper jaw molar-1 (M-1) teeth (RA) right and in both RA incisive teeth using Ni-Ti Orthodontic Closed Coil Spring diameter 0.01 inches in orthodontic force of 3.5 oz = 85.05 gr/cm² = 10 grF for 1 week, 2 weeks and 3 weeks. The results of the study were 1 week (1.99), 2 weeks (1.92), and 3 weeks (1.75). Conclusion of mechanical administration of orthodontic force increases the number of osteoclast cells on the 8th day (1 week), the 15th (2 weeks), and the 22nd (3 weeks). Based on the observation time there was a decrease in the number of osteoclast cells from 1 week to 2 weeks then to 3 weeks but not significant.

Keywords: mechanical force orthodontics, osteoclast, pressure area, resorption

Korespondensi (Correspondence) : Samahi Arrahma. Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember. Jl. Kalimantan No. 37, Kampus Tegalboto, Jember, Jawa Timur. Email: samahirahma19@gmail.com

Perawatan ortodonti menghasilkan pergerakan gigi, yaitu kombinasi resorpsi pada sisi tekanan dan aposisi pada sisi tarikan yang keduanya akan memberikan pengaruh berupa respon seluler sehingga pergerakan gigi dapat terjadi.¹ Kombinasi resorpsi dan aposisi disebut *remodelling* tulang alveolar.²

Saat piranti ortodonti aktif, gaya mekanis ortodonti diteruskan ke jaringan periodontal dan memberikan tekanan pada membran periodontal dan tulang alveolar sehingga akan memicu terjadinya resorpsi pada tulang alveolar daerah tekanan, dalam proses tersebut makrofag aktif melepaskan sitokin (IL-1α, IL-1β, dan TNF-α) dan faktor pertumbuhan. Juga ditemukan RANKL yaitu *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* yang berperan dalam proses pembentukan osteoklas.³ Resorpsi tulang alveolar daerah tekanan memberikan ruang untuk gigi berpindah tempat dan aposisi pada tulang alveolar daerah tarikan menjaga gigi agar tetap melekat. Resorpsi akan melibatkan peran osteoklas dan proses aposisi akan

melibatkan osteoblas. Resorpsi tulang alveolar yang dilakukan oleh osteoklas akan berlangsung selama 2-4 minggu setiap siklus *remodelling*.⁴

Sel osteoklas adalah sel berinti banyak yang berfungsi dalam penyerapan tulang (resorpsi) selama terjadinya proses *remodelling* dimulai 24-48 jam setelah di aplikasikan gaya mekanis ortodonti. Sel osteoklas sering terdapat di dalam lekukan dangkal pada matriks tulang yang di sebut *lacuna Howship*.⁵

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui jumlah sel osteoklas dan menganalisis perubahan jumlah sel osteoklas pada tulang alveolar dengan membandingkan antara daerah tekanan gigi tikus yang diinduksi gaya mekanis ortodonti dengan daerah tekanan gigi tikus tanpa diinduksi gaya mekanis ortodonti. Gaya mekanis ortodonti yang diberikan menggunakan *Ni-Ti closed coil spring* diameter 0,01 inci sepanjang 6 mm dengan besar tekanan 3,5 oz = 85,05 gr/cm² = 10 grF.

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Yoko dkk., menunjukkan bahwa pada gigi

molar-1 (M1) rahang atas kanan tikus digerakkan ke mesial diberikan gaya ortodonti sebesar 10 grF dan 50 grF menggunakan *Nickel Titanium Orthodontic closed coil spring* diameter 0,08 inci dengan waktu pengamatan 7-10 hari menunjukkan peningkatan jumlah sel osteoklas dari hari ke tujuh sampai hari ke sepuluh.⁶ Penelitian lain yang dilakukan oleh Hikmah menunjukkan bahwa pada gigi insisiv rahang atas tikus digerakkan ke distal diberikan gaya ortodonti sebesar 30 grF menggunakan kawat stainless steel diameter 0,012 inci dengan koil sederhana diameter 2 mm panjang lengan kawat 10 mm dengan waktu pengamatan 7 hari menunjukkan peningkatan jumlah sel osteoklas pada minggu ke-1.²

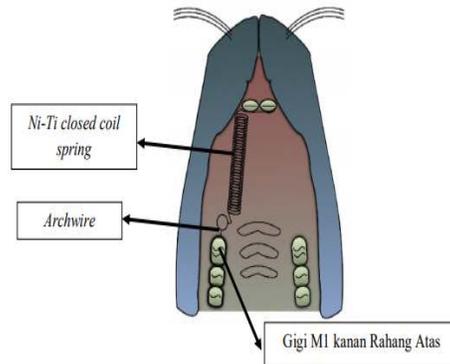
Uraian di atas menyatakan bahwa sel osteoklas berperan penting dalam proses *remodelling* tulang, terutama dalam proses resorpsi tulang alveolar pada daerah tekanan, serta terdapat perbedaan waktu pengamatan dalam proses *remodelling* tulang. Pada saat ini, masih belum banyak penelitian tentang perubahan sel osteoklas selama 1 minggu, 2 minggu, dan 3 minggu sehingga perlu dilakukan penelitian bagaimana perubahan jumlah sel osteoklas pada daerah tekanan dalam pergerakan gigi pada tikus yang diinduksi gaya mekanis ortodonti dengan perbedaan waktu pengamatan selama 1 minggu, 2 minggu, dan 3 minggu.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian ini memiliki nomor *Ethical Clearance* 1.150/H25.1.11/KE/2017 dengan institusi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Desain penelitian yang dilakukan adalah *Experimental* dengan teknik *The Post Test Only Control Group Design*. Populasi penelitian menggunakan hewan coba tikus Wistar jantan sebanyak 36 ekor. Pemilihan sample penelitian menggunakan teknik *Purposive Sampling*. Kriteria penelitian tikus Wistar jantan dengan rentang usia tiga sampai empat bulan dan berat badan 250-300 gram, tikus dalam keadaan sehat dan dipilih yang memiliki susunan gigi lengkap, kondisi rongga mulut dan jaringan periodontal yang sehat. Tikus dibagi secara acak ke dalam dua kelompok: kelompok kontrol (K): tikus tidak diberikan gaya mekanis ortodonti dan kelompok perlakuan (P): tikus diberikan gaya mekanis ortodonti.

Gaya mekanis ortodonti diberikan dengan cara, pertama tikus di anestesi menggunakan ketamin dan *xylol*, kemudian membuat tempat untuk melekatkan *wire* di kedua gigi insisivus rahang atas dengan cara membuat seperti cerukan di bagian servikal gigi menggunakan bur *low speed* dan mata bur *wheel* kecil selanjutnya kedua ujung *Ni-Ti closed coil spring* dililitkan *wire* lalu diikat, ujung satunya dikaitkan pada gigi molar-1 (M-1)

rahang atas kanan serta ujung yang lain dikaitkan pada gigi insisivus rahang atas (bagian cerukan) kemudian membuat tali simpul dengan erat agar *wire* tidak terlepas.⁷ Ilustrasi pemasangan alat dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Ilustrasi pemasangan *Ni-Ti Closed Coil Spring* pada tikus.⁷

Pengukuran kekuatan gaya mekanis ortodonti menggunakan *Tension Gauge* didapatkan 3,5 oz = 85,05 gr/cm² = 10 grF. Selanjutnya tikus dieuthanasia pada hari ke-8, ke-15, dan ke-22 menggunakan ketamin dan diambil gigi M-1 dan M-2 RA kanan beserta jaringan periodontalnya. Analisis data menggunakan uji statistik non-parametrik, yaitu *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney Test* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).

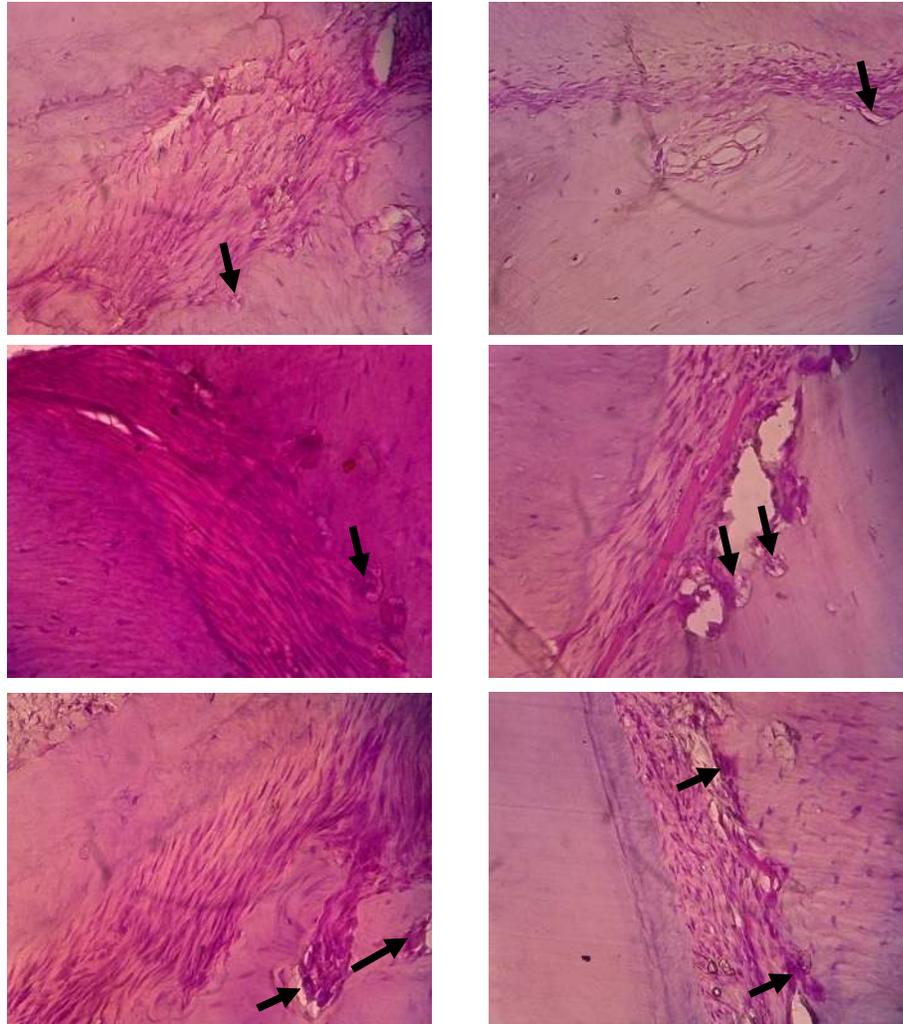
HASIL PENELITIAN

Induksi gaya mekanis ortodonti pada gigi menghasilkan daerah tekanan dan daerah tarikan pada tulang alveolar. Pada penelitian ini pengamatan jumlah sel osteoklas dilakukan pada tulang alveolar daerah tekanan karena pada daerah tersebut terjadi proses resorpsi sehingga sel osteoklas lebih banyak ditemukan. Gambaran histologis daerah tekanan pada tulang alveolar perbesaran 400x dapat dilihat pada gambar 2.

Tabel 1. Jumlah Sel Osteoklas pada Tulang Alveolar Daerah Tekanan

Kelompok	Rata-Rata
A	1,42
B	1,33
C	1,39
D	1,99
E	1,92
F	1,75

A, Kelompok kontrol selama 1 minggu; B, Kelompok kontrol coba selama 2 minggu; C, Kelompok kontrol selama 3 minggu; D, Kelompok perlakuan selama 1 minggu; E, Kelompok perlakuan selama 2 minggu; F, Kelompok perlakuan selama 3 minggu



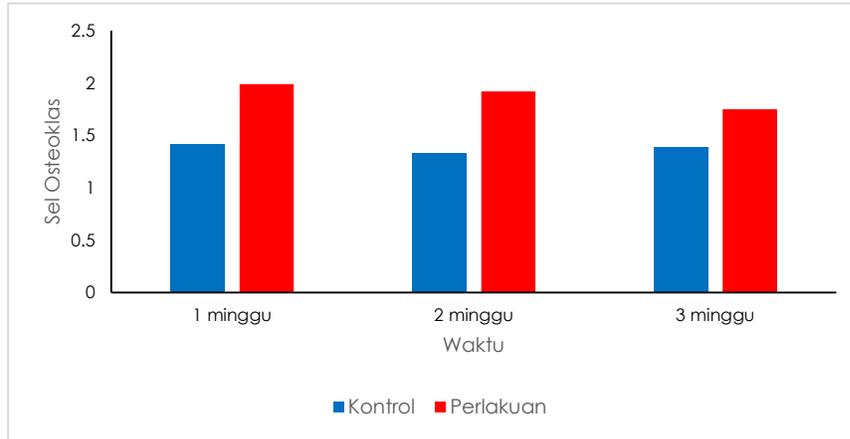
Gambar 2. Sel Osteoklas pada Tulang Alveolar Daerah Tekanan Gigi Molar Tikus (*Sprague Dawley*)
 A) Kelompok Kontrol 1 minggu, B) Kelompok Kontrol 2 minggu, C) Kelompok Kontrol 3 minggu, D) Kelompok
 Perlakuan 1 minggu, E) Kelompok Perlakuan 2 minggu, F) Kelompok Perlakuan 3 minggu. Jumlah Sel Osteoklas
 Kelompok Perlakuan Lebih Tinggi dibandingkan Kelompok Kontrol. Tanda Panah Hitam Menunjukkan Sel Osteoklas
 pada Tulang Alveolar Daerah Tekanan (Pewarnaan *Haematoxylin Eosin (HE)* Perbesaran 400x).

Penghitungan jumlah sel osteoklas pada tulang alveolar daerah tekanan menggunakan mikroskop cahaya binokuler dengan lensa obyektif perbesaran 400x dengan cara melihat 3 lapang pandang, yaitu pada tulang alveolar daerah tekanan dimulai dari puncak tulang alveolar ke arah apikal kemudian diamati oleh 2 orang pengamat yang berbeda dan dihitung jumlah sel osteoklas lalu dijumlahkan setelah itu dirata-rata. Hasil rata-rata jumlah sel osteoklas pada tulang alveolar daerah tekanan dapat dilihat pada tabel 1 dan gambar 3.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan sampel sebesar 36 ekor, namun hanya 34 ekor sampel yang didapatkan. Berkurangnya jumlah

sampel dalam penelitian ini disebabkan karena faktor kesalahan saat proses pembuatan sediaan histologis. Faktor kesalahan yang mungkin terjadi pada proses pembuatan sediaan histologis antara lain : pada tahapan *embedding* jaringan, peletakan jaringan yang tidak tegak lurus dengan bidang *paraffin* mengakibatkan jaringan tidak lengkap dari mahkota sampai akar gigi pada saat dilakukan pemotongan dengan mikrotom, kurang hati-hati ketika memindahkan hasil potongan jaringan dari *waterbath* ke *object glass* hal tersebut dapat menyebabkan jaringan sobek dan terlipat, serta ketelitian pada saat pewarnaan agar pembilasan jaringan tidak ikut terbawa.⁸

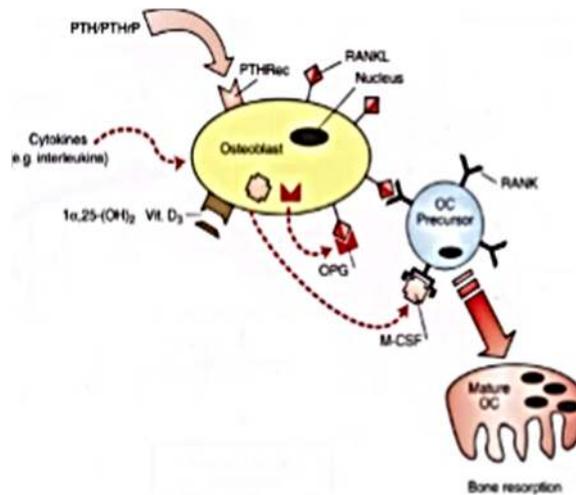


Gambar 3. Sel Osteoklas pada Tulang Alveolar Daerah Tekanan

Tabel 2. Hasil uji Mann-Whitney.

Kelompok	Asymp. Sig. (2-tailed)
Kontrol 1 minggu	Kontrol 2 minggu: 0,523** Kontrol 3 minggu: 0,589** Perlakuan 1 minggu: 0,030*
Kontrol 2 minggu	Kontrol 1 minggu: 0,523** Kontrol 3 minggu: 1,000** Perlakuan 2 minggu: 0,016*
Kontrol 3 minggu	Kontrol 1 minggu: 0,589** Kontrol 2 minggu: 1,000** Perlakuan 3 minggu: 0,129**
Perlakuan 1 minggu	Perlakuan 2 minggu: 0,932** Perlakuan 3 minggu: 0,592** Kontrol 1 minggu: 0,030*
Perlakuan 2 minggu	Perlakuan 1 minggu: 0,932** Perlakuan 3 minggu: 0,589** Kontrol 2 minggu: 0,016*
Perlakuan 3 minggu	Perlakuan 1 minggu: 0,592** Perlakuan 2 minggu: 0,589** Kontrol 3 minggu: 0,129**

*, terdapat perbedaan; **, tidak terdapat perbedaan



Gambar 4. Pengaturan Osteoklastogenesis oleh Sel Osteoblas¹⁵

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah sel osteoklas pada tulang alveolar kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Jumlah sel osteoklas pada tulang alveolar daerah tekanan yang paling tinggi yaitu pada kelompok perlakuan selama 1 minggu. Semakin lama waktu perlakuan, semakin kecil jumlah sel osteoklas. Penghitungan jumlah sel osteoklas pada tulang alveolar daerah tekanan menggunakan mikroskop cahaya binokuler dengan lensa obyektif perbesaran 400x dengan cara melihat 3 lapang pandang, yaitu pada tulang alveolar daerah tekanan dimulai dari puncak tulang alveolar ke arah apikal kemudian diamati oleh 2 orang pengamat yang berbeda dan dihitung jumlah sel osteoklas lalu dijumlahkan setelah itu dirata-rata.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah sel osteoklas pada tulang alveolar daerah tekanan pada kelompok kontrol 1 minggu dengan kelompok perlakuan 1 minggu serta pada kelompok kontrol 2 minggu dengan kelompok perlakuan 2 minggu terdapat peningkatan yang signifikan, sedangkan pada kelompok kontrol 3 minggu dengan kelompok perlakuan 3 minggu tidak ada perbedaan yang signifikan. Hal ini dikarenakan pemberian gaya mekanis ortodonti merupakan suatu tekanan yang terus-menerus akan menyebabkan terjadinya perubahan kimiawi sebagai stimulus perubahan seluler pada pergerakan gigi.⁹

Peristiwa ini akan menyebabkan perubahan komposisi pada cairan sulkus gingiva (CSG) yang ditandai dengan meningkatnya konsentrasi prostaglandin dan berbagai sitokin mediator inflamasi.¹⁰ Selanjutnya peningkatan konsentrasi prostaglandin akan meningkatkan produksi sel osteoklas dalam resorpsi tulang¹¹, sedangkan pada kelompok perlakuan 3 minggu kekuatan gaya mekanis ortodonti berkurang sehingga aktivitas sel osteoklas dalam *remodelling* tulang alveolar menurun mendekati kelompok kontrol.¹²

Induksi gaya mekanis ortodonti akan menyebabkan terjadinya proses inflamasi. Proses inflamasi yang terjadi terdiri dari degranulasi granula intraselular, peningkatan permeabilitas vaskular, perubahan degeneratif dan reformatif pada ligamen periodontal, sintesis dan sekresi prostaglandin, yang kemudian diikuti dengan *remodelling* tulang.¹³ Pada *remodelling* tulang dipengaruhi oleh sel osteoblas untuk pembentukan tulang, juga bertanggung jawab atas pengaktifan dan perekrutan sel prekursor osteoklas. Terdapat hubungan antara sel osteoblas dan sel osteoklas, yaitu dengan adanya faktor perantara pada permukaan sel osteoblas yang bertanggung jawab terhadap terjadinya osteoklastogenesis.¹⁴

Faktor tersebut adalah *receptor activator of nuclear factor κ B ligand* (RANKL). RANKL akan berikatan pada reseptornya, yaitu *receptor activator of nuclear factor κ B* (RANK)

yang terdapat pada permukaan sel progenitor osteoklas, ikatan ini akan merangsang osteoklastogenesis dan mengaktifkan sel osteoklas, yang akhirnya menyebabkan peningkatan resorpsi tulang.¹⁴ Selain itu, *remodelling* tulang juga dipengaruhi oleh sitokin dalam keadaan inflamasi, serta mekanisme sistemik yang melibatkan hormon paratiroid, vitamin D3, dan hormon seksual. Prostaglandin E2 akan berikatan dengan reseptor EP4 pada permukaan sel osteoblas, yang kemudian akan memicu RANKL untuk menginisiasi diferensiasi sel osteoklas.¹⁵ Dapat dilihat pada gambar 4.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa waktu pengamatan induksi gaya mekanis ortodonti meningkatkan jumlah sel osteoklas pada minggu 1 selanjutnya mengalami penurunan setelah 2 minggu dan 3 minggu. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Chiunan yang menunjukkan adanya peningkatan jumlah sel osteoklas pada hari ke-7 dan mengalami penurunan secara bertahap, yaitu pada hari ke-14, hari ke-21, dan semakin menurun pada hari ke-28 dikarenakan semakin lama waktu perlakuan maka semakin berkurang kekuatan gaya mekanis ortodonti sehingga jumlah sel osteoklas menurun.¹² Hal ini sejalan dengan penelitian Wongdee tahun 2011 yang menunjukkan bahwa pada pengamatan hari ke-8 aplikasi induksi gaya mekanis ortodonti akan mengaktifkan sel osteosit untuk mengirimkan sinyal menuju sel osteoblas. Selanjutnya sel osteoblas akan mengekspresikan sitokin-sitokin seperti TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-11, IL-17, MCSF, serta RANKL, yang akan menginduksi diferensiasi dan aktivasi sel osteoklas.¹⁶

Selanjutnya penelitian Nayak tahun 2013 menunjukkan bahwa pada pengamatan hari ke-15, tulang yang belum teresorpsi terlihat tertutupi oleh ligamen periodontal yang terhalang sehingga aktivitas sel osteoklas semakin menurun, dan pada hari ke-22, aktivitas resorpsi tulang yang sedang berlangsung terhenti sementara yang menunjukkan *lag phase* dalam pergerakan gigi.¹⁷

Terdapat sel osteoklas pada kelompok kontrol walaupun tidak diinduksi gaya mekanis ortodonti dan rata-rata jumlah sel osteoklas tiap minggunya mengalami penurunan dan peningkatan tetapi tidak signifikan. Hal ini dikarenakan resorpsi tulang sebagai suatu proses *remodelling* tulang yang terjadi secara terus-menerus walaupun tanpa diinduksi gaya mekanis ortodonti pada gigi. Penelitian yang dilakukan oleh Miyoshi dkk., mengatakan sampel kontrol yang tidak diberi perlakuan menunjukkan terjadinya pergerakan gigi oleh karena terjadinya *remodelling* tulang fisiologis.¹⁸ Salah satu pemicu terjadinya *remodelling* tulang adalah tekanan dari proses pengunyahan.¹⁹ Faktor yang mempengaruhi *remodelling* tulang diantaranya adalah aksi hormon sistemik (misalnya paratiroid, vitamin

D, dan hormon steroid lainnya) dan mediator lokal (misalnya sitokin, faktor pertumbuhan).²⁰

Induksi gaya mekanis ortodonti menyebabkan peningkatan jumlah sel osteoklas pada hari ke-8 (1 minggu), ke-15 (2 minggu), dan ke-22 (3 minggu). Berdasarkan waktu pengamatan terjadi kecenderungan penurunan jumlah sel osteoklas dari 1 minggu ke 2 minggu kemudian ke 3 minggu namun tidak signifikan. Diharapkan dapat melakukan penelitian lebih lanjut dengan pemberian besarnya kekuatan gaya mekanis ortodonti dan waktu pengamatan yang bervariasi untuk mengetahui pengaruhnya terhadap jumlah sel osteoklas serta diperlukan ketelitian yang tinggi dalam proses pembuatan jaringan histologi agar tidak terjadi kesalahan pemrosesan jaringan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kusumadewy W. Perbandingan kadar interleukin 1β (IL- 1β) dalam cairan crevicular gingiva anterior mandibular pasien pada tahap awal perawatan ortodonsia menggunakan braket self-ligating pasif dengan braket konvensional pre-adjusted MBT. Jakarta: Universitas Indonesia; 2012.
2. Hikmah N, Dewi A, Maulana H. Rasio osteoklas dan osteoblas pada tulang alveolar model tikus diabetes dengan aplikasi gaya ortodonti. El-Hayah. 2016; 29(1): 55-7.
3. Taddei. Experimental model of tooth movement: a standardized protocol for studying bone remodelling under compression and tensile strains. Journal of Biomechanics. 2012;45(16): 2729-35.
4. Rucci N. Molecular biology of bone remodelling. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2008; 5(1): 49-56.
5. Ariffin S, Yamamoto Z, Abidin, Wahab RM, Ariffin Z. Celular and molekular changes in orthodontics tooth movement. The Scientific World Journal. 2011;11: 1788-1803.
6. Nakano Y, Yamaguchi M, Fujita S, Asano M, Saito K, *et al.* Expression of RANKL/RANK and M-CSF/c-fms in root resorption lacunae in rat molar by heavy orthodontic force. European Journal of Orthodontics. 2011;33(4): 335-43.
7. D'Apuzzo, Cappablanca S, Monsurro A, Biavati AS, Perillo L. Biomarkers of periodontal tissue remodelling during orthodontic tooth movement in mice and men: overview and clinical relevance. The Scientific World Journal. 2013;4(1): 342.
8. Santoso E. Buku ajar etik penelitian kesehatan. Malang: Brawijaya University Press; 2011.
9. Proffit RW. Contemporary orthodontics fourth edition. Missouri: Mosby, Inc; 2007.
10. Krishnan V, Davidovitch Z. Biological mechanisms of tooth movement. 2nd ed. Chichester: Wiley Blackwell; 2015.
11. Valiathan A, Dhar S. Prostaglandin and enhanced orthodontic tooth movement: In Dentofasial. 2006;9(2): 91-100.
12. Veranyca C. Perbedaan jumlah osteoklas dan osteoblas pada pergerakan gigi guinea pig. Sumatera: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara; 2018.
13. Nanda R. Biomechanics and esthetic strategies in clinical orthodontic. St. Louis: Elsevier Saunders; 2005.
14. Masella RS, Meister M. Current concept in the biology of orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2006;129:68-458.
15. Patricia I, Ismaniaty NA. Peran prostaglandin pada pergerakan gigi ortodontik. Dentofasial. 2010;9(2): 91-100.
16. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: possible cellular and molecular mechanisms. World Journal of Diabetes. 2011;2(3): 41-48.
17. Nayak BN, Galil KA, Wiltshire W, Lekic PC. Molecular biology of orthodontic tooth movement. J Dent Oral Health. 2013;1(101): 1-6.
18. Patil A, Jayade VP. Advances in biology of orthodontic tooth movement - a review. J Ind Orthod Soc. 2006;39:64-155.
19. Fiorellini JP, Kim DM, Uzel NG. Anatomy of periodontium dalam textbook of carranza clinical periodontology. 11th ed: 12-13. 2012.
20. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover part I: biochemistry and variability. Clin Biochem Rev. 2005; 97-122; 2005.