

# Rasio Ostoklas dan Osteoblas pada Tulang Alveolar Model Tikus Diabetes dengan Aplikasi Gaya Ortodonti

## *The Ratio of Osteoclast and Osteoblast on Alveolar Bone of Diabetic Rat Model with Orthodontic Force Application*

Nuzulul Hikmah, Amandia Dewi PS, Hafiedz Maulana

Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

### ABSTRAK

Pergerakan gigi secara ortodonti diperoleh melalui *remodeling* tulang alveolar dan jaringan periodontal sebagai respon terhadap adanya gaya ortodonti. Diabetes dapat mempengaruhi *remodeling* tulang alveolar. *Remodeling* tulang alveolar meliputi proses resorpsi tulang yang diperankan oleh sel osteoklas, serta pembentukan tulang yang diperankan oleh sel osteoblas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui rasio osteoklas dan osteoblas tulang alveolar pada model tikus diabetes oleh karena aplikasi gaya ortodonti. 24 ekor tikus Wistar dibagi menjadi 6 kelompok yang terdiri dari 3 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan diabetes dengan aplikasi gaya ortodonti yang berbeda (10, 20, dan 30 *gramforce/grf*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa aplikasi gaya ortodonti pada model tikus diabetes menyebabkan peningkatan rasio osteoklas dan osteoblas tulang alveolar di daerah tekanan dan tarikan pada ligamen periodontal.

**Kata Kunci:** Diabetes, gaya ortodonti, osteoblas, osteoklas

### ABSTRACT

*Orthodontic tooth movement is obtained through alveolar bone and periodontal tissue remodeling in response to the presence of orthodontic force. Diabetes can affect the alveolar bone remodeling. Alveolar bone remodeling process includes bone resorption engaged by osteoclasts, and bone formation engaged by osteoblasts. The purpose of this study was to determine osteoclasts ratio and osteoblasts ratio of alveolar bone in diabetic rat models due to orthodontic force application. 24 Wistar rats were divided into three groups of control and three groups of diabetes treatment with different orthodontic force application (10, 20, and 30 gramforce/grf). The results showed that the application of orthodontic force in rat diabetic models caused an increase of osteoclasts and osteoblasts ratio of alveolar bone in the pressure and tension side on the periodontal ligament.*

**Keywords:** Diabetes, osteoclast, osteoblast, orthodontic force

---

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 29, No. 1, Februari 2016; Korespondensi: Nuzulul Hikmah. Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jl. Kalimantan No. 37 Jember, Jawa Timur 68121 Tel. (0331)333536 Email: nuzulul.drg@gmail.com

## PENDAHULUAN

Kebutuhan akan perawatan ortodonti, perawatan yang berkaitan dengan mengoreksi atau memperbaiki maloklusi pada gigi, merupakan kebutuhan utama pada perawatan maloklusi gigi yang terjadi hampir pada seluruh populasi (1). Pergerakan gigi secara ortodonti diperoleh melalui *remodeling* tulang alveolar dan jaringan periodontal sebagai respon terhadap adanya gaya mekanis. Gaya mekanis diperoleh dari aplikasi alat ortodonti pada gigi yang akan digerakkan, sehingga pengaplikasian alat ortodonti tersebut menyebabkan adanya area/sisi kompresi (tekanan) dan area tarikan/regangan dalam ligamen periodontal. *Remodelling* tulang merupakan proses aktif dan dinamis yang bergantung pada keseimbangan antara resorpsi tulang oleh osteoklas, serta deposisi tulang oleh osteoblas (2).

Perawatan ortodonti mempertimbangkan kondisi sistemik yang dapat bermanifestasi di rongga mulut serta berpengaruh terhadap pergerakan gigi secara ortodonti. Gangguan sistemik seperti diabetes dapat mempengaruhi *remodeling* tulang alveolar, sehingga diabetes dapat mempengaruhi pergerakan gigi secara ortodonti (3).

*Remodeling* tulang alveolar melibatkan koordinasi dari sel osteoklas dan osteoblas. Dengan pemberian gaya mekanis, osteosit berperan sebagai mekanosensor untuk mendeteksi perubahan aliran *bone fluid* melalui *bone canaliculi*, serta merespon melalui transmisi sinyal menuju osteoblas melalui *syncytial process*. Pada proses selanjutnya osteoblas menstimulasi diferensiasi osteoklas dan meresorpsi tulang (4).

Diabetes berkaitan dengan produksi faktor pro apoptosis, pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), *tumor necrosis factor* (TNF), dan *advanced glycation end products* (AGEs). Diabetes dapat mempengaruhi *remodeling* tulang alveolar melalui penurunan pada pembentukan tulang alveolar yang diikuti dengan proses resorpsi tulang (5). Mekanisme penyakit periodontal pada DM terdiri dari peningkatan pembentukan osteoklas, peningkatan kerusakan tulang, peningkatan kematian *bone lining cells* yang meliputi prekursor osteoblas dan osteoblas, serta penurunan sel fibroblas pada ligamen periodontal (6).

Kondisi diabetes di duga berpengaruh terhadap *remodeling* tulang alveolar pada pergerakan gigi secara ortodonti. Aplikasi besarnya gaya mekanis menjadi pertimbangan utama dalam perawatan ortodonti pada kondisi diabetes, sehingga diharapkan tidak terjadi kerusakan tulang alveolar lebih lanjut serta terjadi pergerakan gigi secara optimal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui rasio osteoklas dan osteoblas tulang alveolar pada model tikus diabetes oleh karena aplikasi gaya ortodonti yang berbeda. Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai panduan bagi dokter gigi dalam menentukan besar gaya yang adekuat pada perawatan ortodonti pasien dengan diabetes, sehingga dapat diperoleh *remodeling* tulang alveolar yang optimal pada kondisi diabetes yang ditandai dengan keseimbangan antara jumlah osteoklas dengan jumlah osteoblas

## METODE

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar, yang

diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah; (a) kondisi fisik tikus putihsehat dan tidak mengalami kelainan; (b) jenis kelamin jantan, pemilihan jenis kelamin jantan bertujuan untuk menghindari pengaruh hormon seks wanita terhadap proses *remodeling* tulang alveolar; (c) usia 4 bulan, pada usia dewasa muda diharapkan terjadi proses *remodeling* tulang alveolar yang optimal; (d) Berat badan 250-300 gram. Kriteria eksklusinya adalah, (a) tikus mengalami cacat atau kelainan, (b) tikus yang mati selama penelitian, (c) pada pemeriksaan kadar gula darah hari ke 3 belum menunjukkan tanda hiperglikemia.

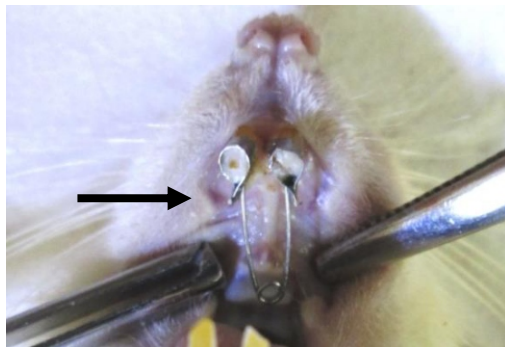
Besar sampel dalam penelitian ini adalah sebanyak 24 ekor tikus (4 ekor tikus untuk setiap kelompok). Rancangan penelitian terdiri dari, K1 (kontrol negatif, normal, tidak memakai alat ortodonti), K2 (kontrol positif diabetes, tidak memakai alat ortodonti), K3 (kontrol positif, normal, memakai alat ortodonti 30 grf), K4 (kondisi diabetes, memakai alat ortodonti gaya 10 grf), K5 (kondisi diabetes, memakai alat ortodonti gaya 20 grf), K6 (kondisi diabetes, memakai alat ortodonti gaya 30 grf). Semua perlakuan pada hewan coba telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Setelah di aklimatisasi selama satu minggu, hewan coba ditimbang berat badannya, kemudian disuntikkan Streptozotocin (Nacalai tesque inc. Kyoto Japan, code 32238-91) dengan dosis bertingkat (*Stratifieddose STZ*) secara *intraperitoneum*. Induksi dimulai dengan dosis 40, 35, 30, 25, dan 20mg/KgBB selama 5 hari berturut-turut. Hewan coba diinkubasi selama 14 hari, dan diobservasi kadar glukosa darah sewaktu yang diambil dari vena ekor tikus. Tikus dengan diabetes ditandai dengan Kadar Glukosa Darah (KGD) sewaktu menunjukkan  $\geq 300$  mg/dl (7).

Alat ortodonti berupa kawat *stainless steel* 0,012 U (*Class One Orthodontics*, USA) dengan koil diameter 2 mm, dan panjang lengan kawat 10 mm. Ujung lengan kawat di pasang pada *matrix band* (Meba, Germany) berbentuk cincin dengan panjang 2mm yang dilekatkan pada kedua gigi insisif rahang atas tikus serta diberikan gaya mekanis untuk menggerakkan gigi ke arah distal (sudut antara lengan kawat dengan sumbu alat sebesar 10°, 15° dan 20°) (8). Besar Gaya ortodonti merupakan besar satuan gaya yang diberikan untuk memberikan gaya mekanis yang dihasilkan alat ortodonti pada gigi yang digerakkan (dalam satuan *gram force/grf*). Pengukuran gaya mekanis pada alat ortodonti (gaya ortodonti) menggunakan desain pemodelan dengan *tool ANSYS ver.14 struktural software*, yang selanjutnya dikonfirmasi menggunakan alat pengukur tekanan (*The Richmond Orthodontics Stress and Tension Gauge*, Ormco, USA), yang diletakkan pada papan model ukur. Satuan unit pengukuran alat ortodonti adalah *gram force* (grf). Alat pengukur tekanan menunjukkan skala dalam bentuk skala/strip. 1 strip pada alat=7,5 oz=10,003 *gram force*. 1 oz =1,333 *gram force*. Gram force sama dengan massa satu gram yang dikalikan dengan percepatan standar gravitasi bumi (9,81 m/second<sup>2</sup>).

Hewan coba dianestesi menggunakan *Ketamine HCl* (Anasject) dengan dosis 10mg/KgBB secara *intraperitoneum*. Gigi insisif rahang atas dipreparasi di sebelah mesial menggunakan *metal strip* (Biodinamica, Brasil). Alat ortodonti dipasang pada gigi insisif rahang atas, stabilisasi alat ortodonti menggunakan semen glass ionomer tipe IX (Fuji IX GC, Japan). Lama pemasangan alat

ortodonti adalah 7 hari. Arah gaya yang dihasilkan alat ortodonti yaitu ke kanan dan kiri dari gigi insisif hewan coba (Gambar 1).



**Gambar 1. Pemasangan alat ortodonti.**

**Keterangan:** Alat ortodonti (tanda panah hitam) dipasang pada gigi insisif rahang atas secara tegak lurus dengan sumbu gigi, serta sumbu alat ortodonti yang berimpit sejajar dengan garis median gigi

Hewan coba dieutanasia menggunakan anestesi eter, regio kedua gigi insisif dipotong menggunakan bur. Sampel di fiksasi menggunakan formalin 10% selama 24 jam, dekalsifikasi menggunakan EDTA 14% selama 30 hari (9,10). Selanjutnya dilakukan dehidrasi, *clearing*, *embedding* parafin, serta pembedahan menggunakan mikrotom dengan arah longitudinal dengan ketebalan 5 mikron (pewarnaan Hematoxylin Eosin/HE).

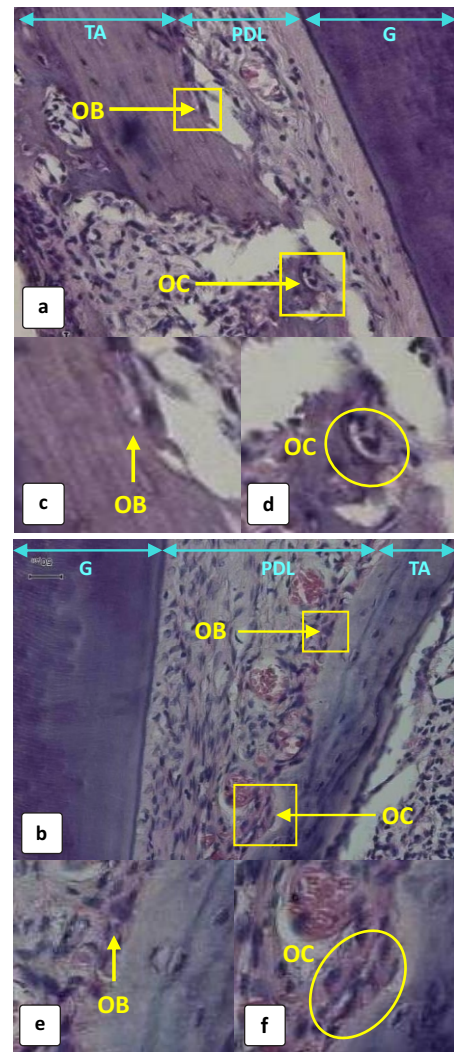
Dilakukan prosedur pewarnaan menggunakan HE untuk mengetahui sel osteoklas dan osteoblas. Penghitungan dilakukan menggunakan mikroskop (*Olympus BX-51*) perbesaran 400X pada 4 potongan jaringan di 5 lapang pandang terpilih.

Data hasil perhitungan meliputi rasio osteoklas dan osteoblas, perbandingan antara rata-rata jumlah sel osteoklas dengan rata-rata jumlah sel osteoblas pada permukaan tulang alveolar, pada daerah tekanan dan tarikan. Daerah tekanan merupakan daerah dengan pergerakan gigi diarahkan, terletak di sebelah distal gigi insisif setelah aplikasi gaya ortodonti. Daerah tarikan merupakan daerah yang berlawanan dari arah pergerakan gigi, terletak di sebelah mesial gigi insisif setelah aplikasi gaya ortodonti. Analisis statistik meliputi Uji *Kruskal-Wallis*, Uji *t*, Uji *Mann-Whitney*, serta Uji korelasi dan Regresi menggunakan SPSS 20.0 *software*.

**HASIL**

Sel osteoklas dan osteoblas pada tulang alveolar dapat diamati di daerah tekanan dan tarikan ligamen periodontal (Gambar2). Rasio osteoklas dan osteoblas pada daerah tekanan lebih tinggi dibandingkan pada daerah tarikan (Tabel 1). Hasil uji *Kruskal-Wallis* pada kelompok K4-K5-K6 menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,00$ ) pada daerah tarikan, sedangkan pada daerah tekanan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna secara statistik ( $p=0,13$ ). Hasil uji *t* pada kelompok K1-K2, K3-K6 menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,00$ ) di daerah tekanan dan tarikan ligamen periodontal. Hasil uji *Mann-Whitney* antar kelompok perlakuan diabetes menunjukkan perbedaan yang

bermakna ( $p=0,00$ ) pada kelompok K4-K5 dan K5-K6 pada daerah tarikan di ligamen periodontal.



**Gambar 2. Gambaran Histologis Sel Osteoblas (OB) dan Osteoklas (OC) di tulang alveolar (TA) dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE) perbesaran 400X.**

**Keterangan:** a.) Daerah tekanan ligamen periodontal (PDL), b.) daerah tarikan ligamen periodontal (PDL), c.) sel osteoblas (OB) di daerah tekanan (tanda panah kuning), d.) sel osteoklas (OC) di daerah tekanan (lingkaran kuning), e.) sel osteoblas (OB) di daerah tarikan (tanda panah kuning), serta f.) sel osteoklas (OC) di daerah tarikanligamen periodontal (lingkaran kuning)  
 TA : Tulang alveolar  
 PDL : *Periodontal ligament*  
 G : Gigi

**Tabel 1. Rata-rata rasio osteoklas dan osteoblas pada daerah tekanan dan tarikan di ligamen periodontal**

Kelompok	Rasio Osteoklas dan Osteoblas (Mean ± SD)	
	Daerah Tekanan	Daerah Tarikan
Kontrol negatif	0,0±0,0	0,0±0,0
Kontrol positif DM	0,1±0,0	0,1±0,0
Kontrol Positif Normal, ortodonti 30 grf	0,1±0,0	0,1±0,0
DM dg ortodonti 10grf	0,6±0,2	0,4±0,1
5DM dg ortodonti 20grf	0,5±0,1	0,3±0,1
DM dg ortodonti 30grf	0,5±0,1	0,4±0,1

Hasil uji korelasi antara besar gaya ortodonti dengan rasio osteoklas dan osteoblas pada daerah tekanan dan tarikan kelompok diabetes menunjukkan bahwa, terdapat hubungan yang bermakna antara gaya ortodonti dengan rasio osteoklas dan osteoblas pada kelompok diabetes, baik pada daerah tekanan dan tarikan ( $p < 0,05$ ). Hasil analisis menunjukkan korelasi yang kuat pada kelompok diabetes di daerah tekanan ( $r = 0,617$ ), dan daerah tarikan ( $r = 0,738$ ) dengan arah korelasi yang positif. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar gaya ortodonti yang diaplikasikan pada kelompok diabetes maka rasio osteoklas dan osteoblas akan semakin meningkat.

Hasil uji regresi menunjukkan bahwa gaya ortodonti mampu menjelaskan variasi rasio osteoklas dan osteoblas sebesar 38% pada kelompok diabetes di daerah tekanan, serta sebesar 54,4% pada daerah tarikan.

## DISKUSI

Rasio osteoklas dan osteoblas dapat menggambarkan dominasi dari jumlah sel osteoklas sebagai sel yang berperan pada proses resorpsi tulang terhadap jumlah sel osteoblas sebagai sel yang berperan pada pembentukan tulang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perbedaan aplikasi gaya ortodonti pada model tikus diabetes berpengaruh terhadap rasio osteoklas dan osteoblas tulang alveolar pada proses pergerakan gigi. Pada pergerakan gigi secara ortodonti, sel osteoklas dan osteoblas dapat terlihat pada tulang alveolar di daerah tekanan dan tarikan ligamen periodontal (Gambar 2).

Hasil penelitian menunjukkan rasio osteoklas dan osteoblas pada daerah tekanan dan tarikan, dimana pada kelompok kontrol menunjukkan rasio yang hampir sama pada daerah tekanan dan tarikan. Hasil ini menunjukkan bahwa terjadi keseimbangan proses *remodeling* tulang alveolar pada daerah tekanan dan tarikan pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif diabetes, serta kontrol positif dengan alat ortodonti 30 grf. Tulang secara konstan mengalami proses *remodeling* yang merupakan proses kompleks yang meliputi resorpsi dan formasi tulang. Pada proses *remodeling* tulang, osteoblas berperan sebagai pembentukan tulang baru dan dapat menstimulasi diferensiasi osteoklas yang berperan pada proses resorpsi tulang (11).

Hasil penelitian pada kelompok kontrol positif dengan alat ortodonti sebesar 30grf (Tabel 1) sesuai dengan penelitian terdahulu. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa dengan pemberian gaya ortodonti sebesar 10 dan 50grF pada gigi molar tikus, terjadi peningkatan jumlah osteoklas pada hari ketujuh (12). Aplikasi gaya mekanis akan mengaktifasi osteosit untuk mengirimkan sinyal menuju osteoblas. Selanjutnya, osteoblas akan mengekspresikan sitokin-sitokin seperti TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11, IL-17, MCSF, serta RANKL, yang akan menginduksi diferensiasi dan aktivasi osteoklas (4, 13).

Pada kelompok kontrol positif diabetes ditemukan bahwa kondisi diabetes juga mempengaruhi peningkatan rasio osteoklas dan osteoblas. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa marker-marker aktivitas dan rekrutmen osteoklas mengalami peningkatan setelah aplikasi gaya ortodonti sebesar 35grF pada tikus diabetes (10). Kondisi patologis seperti diabetes mellitus dapat menyebabkan gangguan proses *remodeling*, dimana

terjadi penurunan *coupling* antara resorpsi dan formasi tulang (*uncoupling*) (6,14). Hal ini terjadi karena gangguan diferensiasi osteoblas pada tikus diabetes, sehingga terjadi peningkatan resorpsi tulang alveolar dan peningkatan pergerakan gigi (10).

Penelitian juga mengidentifikasi bahwa rasio pada daerah tekanan kelompok perlakuan diabetes dengan aplikasi gaya ortodonti menunjukkan nilai yang lebih tinggi dibandingkan pada daerah tarikan. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan diabetes, peran osteoklas lebih dominan pada daerah tekanan yang merupakan daerah resorpsi tulang alveolar. Pada daerah tekanan, terjadi degradasi jaringan ikat pada ligamen periodontal dan tulang alveolar untuk membentuk daerah bagi pergerakan gigi. Jaringan ikat pada ligamen periodontal tetap terbentuk untuk mempertahankan perlekatan. Dalam proses selanjutnya terjadi migrasi dan diferensiasi osteoklas yang diikuti dengan pengeluaran ion hidrogen pada *ruffled border*, yang akan memecah matriks anorganik, setelah terjadi resorpsi matriks organik oleh enzim-enzim seperti *cathepsins* dan MMPs (15).

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa pada tikus diabetes terjadi apoptosis pada *bone lining cells* dan osteoblas yang lebih tinggi dibandingkan pada kondisi normal (6,16,17). Sel osteoblas pada kondisi diabetes mengalami apoptosis oleh karena aktivitas ROS, TNF $\alpha$  dan AGEs. ROS menstimulasi peningkatan produksi sitokin proinflamasi melalui aktivasi jalur signaling intraseluler seperti MAP *kinase* dan NF- $\kappa$ B (14). Apoptosis sel osteoblas pada diabetes juga di perantarai oleh reseptor AGE (RAGE), peningkatan aktivitas p38 dan *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), aktivasi *caspase-8* dan *caspase-3*, serta peningkatan AGEs (18).

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa besar gaya ortodonti yang diaplikasikan pada kondisi diabetes, menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan pada nilai rasio osteoklas dan osteoblas di daerah tekanan. Hasil ini menunjukkan bahwa baik gaya 10, 20, maupun 30 grF yang diaplikasikan pada kondisi diabetes, akan menyebabkan aktivitas resorpsi tulang yang tinggi. Jika gaya yang diberikan terlalu besar, akan terjadi resorpsi pada daerah tekanan serta hyalinisasi (*undermining resorption*) (19). Semakin besar gaya ortodonti yang di aplikasikan pada kondisi diabetes maka rasio osteoklas dan osteoblas di daerah tekanan dan tarikan akan semakin meningkat. Peran gaya ortodonti dalam menjelaskan variasi rasio osteoklas dan osteoblas di tarikan lebih besar dibandingkan daerah tekanan.

Tikus diabetes menunjukkan tingginya respon inflamasi dan berlanjut ketika diaplikasikan gaya mekanis, sehingga dapat menginduksi keparahan penyakit periodontal (17). Proses ini mengakibatkan terjadinya peningkatan pembentukan dan aktivitas osteoklas, hilangnya perlekatan antara tulang dan gigi, peningkatan produksi matriks metalloproteinase (20), serta gangguan pembentukan tulang baru (17). Sehingga aplikasi gaya ortodonti yang ringan pada kondisi diabetes diduga dapat mengurangi tingkat kerusakan pada tulang alveolar. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa aplikasi gaya ortodonti pada model tikus diabetes menyebabkan peningkatan rasio osteoklas dan osteoblas tulang alveolar pada daerah tekanan dan tarikan di ligamen periodontal pada tikus.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Proffit WR and Fields HW. *Contemporary Orthodontics*. 15th edition. St. Louis: Mosby Elsevier; 2000; p. 1-15.
2. Krishnan V dan Davidovitch Z. *Cellular, Molecular, and Tissue Reactions to Orthodontic Force*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2006; 129(4): 469.e1-469.e32.
3. Reichert C, Deschner J, and Jäger A. *Influence of Diabetes Mellitus on the Development and Treatment of Malocclusions-A Case Report with Literature Review*. Journal of Orofacial Orthopedics. 2009; 70(2): 160-175.
4. Wongdee K dan Charoenphandhu N. *Osteoporosis in Diabetes Mellitus: Possible Cellular and Molecular Mechanisms*. World Journal of Diabetes. 2011; 2(3): 41-48.
5. Graves DT, Liu R, and Oates TW. *Diabetes-Enhanced Inflammation and Apoptosis-Impact on Periodontal Pathosis*. Periodontology 2000. 2007; 45: 128-137.
6. He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld L, dan Graves D. *Diabetes Causes Decreased Osteoclastogenesis, Reduced Bone Formation, and Enhanced Apoptosis of Osteoblastic Cells in Bacteria Stimulated Bone Loss*. Endocrinology. 2004; 145(1): 447-452.
7. Nurdiana, Permatasari N, Setyawati, dan Ali M. *Efek Streptozotocin sebagai Bahan Diabetogenik pada Tikus Wistar dengan Cara Pemberian Intraperitoneal dan Intravena*. Majalah Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. 1998; 14(2): 66-70.
8. Maulana H, Hikmah N, Shita ADP, Permatasari N, and Widyarti S. *The Effect of Different Orthodontic Force on MMP 9 Expression in a Rat Diabetic Model*. The Journal of Tropical Life Science. 2014; 4(2): 89-95.
9. Callis GM. *Bone*. Di dalam: Bancroft JD dan Gamble M (Eds). *Theory and Practice of Histological Techniques* Edisi 5. London: Churchill Livingstone: 2002; p. 269-281.
10. Braga SM, Taddei SR, Andrade I Jr, et al. *Effect of Diabetes on Orthodontic Tooth Movement in a Mouse Model*. European Journal of Oral Sciences. 2011; 119(1): 7-14.
11. Hill PA. *Bone Remodelling*. British Journal of Orthodontics. 1998; 25(2): 101-107.
12. Nakano Y, Yamaguchi M, Fujita S, Asano M, Saito K, and Kasai K. *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): 335-343.
13. Collin-Osdoby P. *Regulation of Vascular Calcification by Osteoclast Regulatory Factors RANKL and Osteoprotegerin*. Circulation Researches. 2004; 95(11): 1046-1057.
14. Graves DT and Kayal RA. *Diabetic Complications and Dysregulated Innate Immunity*. Frontiers in Bioscience. 2008; 13: 1227-1239.
15. Rody WJ Jr, King GJ, and Gu G. *Osteoclast Recruitment to Sites of Compression in Orthodontic Tooth Movement*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2001; 120(5): 477-489.
16. Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, and Trackman PC. *Diabetes-enhanced Inflammation and Apoptosis-Impact on Periodontal Pathology*. Journal of Dental Research. 2006; 85(1): 15-21.
17. Liu R, Bal HS, Desta T, et al. *Diabetes Enhances Periodontal Bone Loss through Enhanced Resorption and Diminished Bone Formation*. Journal of Dental Research. 2006; 85: 510-514.
18. Chen TL, Xu EL, Lu HJ, et al. *The Influence of Diabetes Enhanced Inflammation on Cell Apoptosis and Periodontitis*. Advances in Bioscience and Biotechnology. 2012; 3(6A): 712-719.
19. Parajuli U, Mishra P, and Bhattarai P. *Recent Understanding of Biology of Orthodontic Tooth Movement: A Review*. Journal of Nepal Dental Association. 2010; 11(2): 193-198.
20. Ryan ME, Ramamurthy NS, Sorsa T, and Golub LM. *MMP-Mediated Events in Diabetes*. Annals of the New York Academy of Sciences. 1999; 878: 311-334.