

LAPORAN PENELITIAN

Pengaruh Pemberian Gel Teripang Emas Terhadap Jumlah Osteoklas Di Daerah Tekanan Pada Remodeling Tulang Pergerakan Gigi Ortodonti

*(The Effect of Stichopus hermanii Gel on The Number of
Osteoclast in the Pressure Area Bone Remodeling Ortodontic
Tooth Movement)*

Stefany Wijaya*, Noengki Prameswari**, Maria Lisdiana T**

*Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya

**Ortodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya

ABSTRACT

Background: Orthodontic treatment takes a long time for bone remodeling. *Stichopus hermanii* has various compounds such as EPA-DHA, calcium, magnesium, flavonoid and triterpenoid, that may reduce the number of osteoclasts. Research *Stichopus hermanii* against osteoclasts in bone remodeling has not been investigated. **Purpose:** This study aimed to verify the effect of *Stichopus hermanii* gel to the number of osteoclasts in bone remodeling pressure area of orthodontic, tooth movement. **Materials and Methods:** Forty-eight male *Cavia cobaya* were divided into eight groups. (K1) and (K3) negative control for 6 and 14 days. (K2) and (K4) positive control for 6 and 14 days by provision of separator and NaCMC gel. (P1), (P3) and (P2), (P4) were treated for 6 and 14 days by provision of separator and *Stichopus hermanii* gel 3% and 3.5%. Osteoclasts were examined calculated by histological preparations with HE staining and viewed using a light microscope with 400x magnification, and then analyzed by ANOVA followed by LSD test. **Result:** In analysis descriptive the mean of K1, K2, K3, K4, P1, P2, P3, and P4 are $(3,33 \pm 1,211)$, $(10,67 \pm 1,211)$, $(8,33 \pm 0,816)$, $(4,33 \pm 1,211)$, $(3 \pm 0,894)$, $(14,3 \pm 1,633)$, $(9,33 \pm 1,366)$, and $(12,67 \pm 2,338)$ ANOVA showed a significant difference in the number of osteoclasts. LSD test showed significant differences in the number of osteoclasts in all groups. **Conclusion:** *Stichopus hermanii* gel with a concentration of 3,5% more effective on day 6, and the concentration of *Stichopus hermanii* gel 3% is more effective on the 14th day by reducing the number of osteoclasts in bone remodeling pressure area orthodontic tooth movement.

Keywords: Orthodontic, bone remodeling, *Stichopus hermanii*, *Cavia Cobaya*, osteoclasts

Correspondence: Noengki Prameswari, Department of Ortodonty, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Phone 031-5945864, 5912191, Email: noengki.prameswari@hangtuah.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Perawatan ortodonti membutuhkan waktu yang lama untuk terjadinya pergerakan gigi dan remodeling tulang. Teripang emas memiliki berbagai kandungan seperti EPA-DHA, kalsium, magnesium, flavonoid, dan triterpenoid yang mungkin dapat menurunkan jumlah osteoklas. Penelitian teripang emas terhadap osteoklas pada remodeling tulang belum pernah diteliti. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh gel teripang emas terhadap jumlah osteoklas di daerah tekanan pada remodeling tulang pergerakan gigi ortodontik. **Bahan dan Metode:** Empat puluh delapan *Cavia cobaya* jantan dibagi dalam delapan kelompok. (K1) dan (K3) kontrol negatif selama 6 dan 14 hari. (K2) dan (K4) kontrol positif selama 6 dan 14 hari dengan pemberian karet separator dan gel NaCMC. (P1), (P3) dan (P2), (P4) diberi perlakuan selama 6 dan 14 hari dengan pemberian karet separator dan gel teripang emas 3% dan 3,5%. Hasil data yang diperoleh osteoklas dihitung dengan preparat histologi dengan pewarnaan HE dan dilihat menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x, lalu dianalisis dengan uji ANOVA dan dilanjutkan dengan uji LSD. Hasil penelitian: Pada analisis deskriptif rata-rata pada kelompok K1, K2, K3, K4, P1, P2, P3, and P4 are $(3,33 \pm 1,211)$, $(10,67 \pm 1,211)$, $(8,33 \pm 0,816)$, $(4,33 \pm 1,211)$, $(3 \pm 0,894)$, $(14,3 \pm 1,633)$, $(9,33 \pm 1,366)$, and $(12,67 \pm 2,338)$ Uji ANOVA menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada jumlah osteoklas. Uji LSD memperlihatkan perbedaan bermakna pada jumlah osteoklas pada semua kelompok. **Simpulan:** Gel teripang emas dengan konsentrasi 3,5% lebih efektif pada hari ke 6, dan konsentrasi gel teripang emas 3% lebih efektif pada hari ke-14 menurunkan jumlah osteoklas di daerah tekanan remodeling tulang pergerakan gigi ortodonti.

Kata Kunci: Ortodontik, Remodeling tulang, Teripang emas, *Cavia cobaya*, Osteoklas

Korespondensi: Noengki Prameswari, Bagian Ortodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Telepon 031-5945864, 5912191, Email: noengki.prameswari@hangtuah.ac.id

PENDAHULUAN

Perawatan ortodonti adalah perawatan dilakukan untuk mengoreksi maloklusi dan membutuhkan waktu perawatan cukup lama sekitar 1-2 tahun.¹ Pergerakan gigi dalam perawatan ortodonti pada dasarnya membutuhkan ruang dan tekanan. Tekanan yang dimaksud disini adalah tekanan ortodonti, yaitu tekanan yang ditimbulkan oleh pemakaian peranti alat ortodonti cekat maupun lepasan.²

Saat gigi-gigi digerakkan secara ortodonti, jaringan periodontal dan jaringan gingival yang mengelilingi

gigi akan merenggang. Elemen jaringan yang mengalami perubahan sewaktu pergerakan gigi, yang pertama adalah ligamen periodontal beserta sel-selnya (fibroblas, osteoblas, osteoklas, dan sementoblas), serat pendukung, kapiler dan persarafan, lalu yang kedua adalah tulang alveolar dan sementum. Pada sisi tarikan akan terjadi aposisi sedangkan pada sisi tekanan, akan terjadi resorpsi tulang.³ Pergerakan gigi dalam perawatan ortodonti bisa dipercepat, salah satunya dengan penambahan prostaglandin.⁴

Osteoklas adalah sel yang dikenal mampu meresorpsi tulang,

dan berinti banyak. Osteoklas meresorpsi tulang dengan cara menempel pada permukaan tulang dan menurunkan pH sekelilingnya sehingga mencapai kadar asam. Mineral pada tulang menjadi larut dan kolagen menjadi pecah.^{5,6,7}

Pada pergerakan awal terjadi pengurangan aliran darah dan menstimulus monosit pada ligamen periodontal untuk membentuk osteoklas, yang terlihat setelah tekanan 36-72 jam berikutnya. Osteoklas yang terbentuk akan merusak lamina dura dan meresorpsi tulang pada daerah pergerakan gigi.^{4,8}

Teripang atau timun laut merupakan salah satu biota laut yang memiliki banyak manfaat. Kemampuan teripang dalam regenerasi sel menjadi alasan utama teripang berguna dalam penyembuhan berbagai penyakit.⁹ Selain itu teripang mengandung protein 86,8% (berguna sebagai zat pembangun yang berperan dalam proses pertumbuhan dan pemeliharaan jaringan tubuh), mineral (salah satu mineral yang penting untuk pembentukan tulang dan gigi adalah kalsium Ca), mukopolisakarida, glikosaminoglikan (GAGs), antiseptik, flavonoid kondrotin, omega 3,6, dan 9 serta asam amino² Fosfor dan kalsium yang terkandung dalam teripang emas dapat meningkatkan osteoklas dan resorpsi osteoklas,¹⁰ selain itu kandungan dalam teripang yaitu ion kalsium akan digunakan sebagai bahan baku tulang di dalam osteosit dan pada akhirnya berperan dalam pembentukan tulang baru, metabolisme kalsium inilah yang mempunyai peranan dominan dalam proses pembentukan tulang.¹¹

Penelitian pendahuluan tentang teripang emas memiliki kemampuan untuk meningkatkan jumlah fibroblas yang membantu mencegah terjadinya relaps gigi setelah perawatan ortodonti dengan pemberian gel teripang emas kadar 3% menunjukkan hasil yang lebih efektif dibandingkan dengan pemberian gel teripang emas kadar 2,5%.¹²

Penelitian ini menggunakan teripang emas karena kandungannya yang dapat mempercepat proses remodeling tulang. Pemanfaatan bahan laut berupa teripang ini dalam mempercepat proses remodeling tulang dalam perawatan ortodonti masih belum diketahui dan dilakukan penelitiannya. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh teripang emas terhadap sel osteoklas di daerah tekanan akibat perawatan ortodonti, sehingga hasil penelitian ini dapat dieksplorasi pemanfaatannya bagi pengembangan teknologi kedokteran gigi.

BAHAN DAN METODE

Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian *true experimental laboratoris* dengan rancangan penelitian *the post test only control group design*. Adapun parameter yang dilihat pada penelitian ini adalah jumlah osteoklas pada daerah tulang alveolar. Sejumlah 48 ekor marmut (*Cavia Cobaya*) dibagi menjadi delapan kelompok, dimana kriteria yang dipilih adalah jenis kelamin jantan, usia 3-4 bulan dengan berat badan 300-400 gram.⁴ Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang *Cavia cobaya*, timbangan *Cavia cobaya* Blender Waring Commercial Model

HGBTWT, Tabung tempat gel teripang, Karet separator, *Syringe* insulin 1ml, *Freezer*, Jangka sorong, *Separator plier*, Pinset, *Cotton pellet*, dan Gunting.

Prosedur penelitian ini dimulai dengan aklimatisasi hewan coba selama 1 minggu. Marmut dibagi menjadi 8 kelompok, yaitu (K1) dan (K2) merupakan kontrol negatif selama 6 dan 14 hari, (K3) dan (K4) merupakan kontrol positif selama 6 dan 14 hari. (P11) dan (P12) merupakan kelompok yang diberi perlakuan dengan gel teripang emas 3% selama 6 hari dan 14 hari. (P21) dan (P22) merupakan kelompok perlakuan dengan gel teripang emas 3,5% selama 6 hari dan 14 hari. Setelah diberi perlakuan sesuai kelompok selama 6 hari dan 14 hari *Cavia cobaya* di euthanasia dan diambil spesimen rahang atas. Spesimen rahang dibuat dalam bentuk preparat potongan transversal dengan pengecatan *hematoxilin eosin*.¹³ Setelah itu dilakukan penghitungan jumlah osteoklas di daerah tekanan dengan pembesaran 400x.

Selanjutnya data yang diperoleh dari hasil penghitungan jumlah osteoklas di daerah tekanan kelompok ditabulasi. Uji statistik yang digunakan adalah uji parametrik *One Way ANOVA*. Selanjutnya apabila uji *One Way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna dilanjutkan uji LSD (*Least Significant Difference*).

HASIL

Data hasil penelitian dianalisis secara statistik deskriptif didapatkan data-data seperti yang terlihat pada

tabel 1, dimana hasil hitungan jumlah osteoklas pada masing-masing kelompok menunjukkan adanya perbedaan nilai rata-rata ukuran.

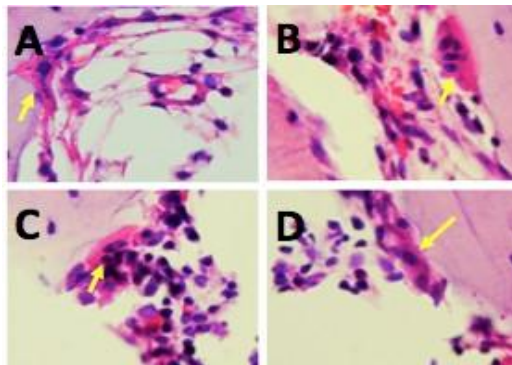
Tabel 1. Hasil Rata-rata dan Simpang Baku Jumlah Osteoklas pada Setiap Kelompok Perlakuan pada hari ke-6 dan 14

Kelompok	Rata-rata $\pm$ Std. Deviasi
K1	3,33 $\pm$ 1,211
K2	10,67 $\pm$ 1,211
P1	8,33 $\pm$ 0,816
P2	4,33 $\pm$ 1,211
K3	3 $\pm$ 0,894
K4	14,3 $\pm$ 1,633
P3	9,33 $\pm$ 1,366
P4	12,67 $\pm$ 2,338

Sebelum dilakukan uji hipotesis, maka setiap kelompok diuji normalitasnya dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, karena penelitian ini jumlah sampel < 50 .

Hasil uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data berdistribusi normal dan hasil uji *Levene* didapatkan nilai signifikansi 0.150, sehingga dapat disimpulkan bahwa data hasil penelitian homogen ($p > 0,05$). Hasil data di atas diketahui memiliki distribusi data yang normal dan memiliki varians yang homogen. Oleh karena itu, uji dilanjutkan dengan menggunakan uji *one way ANOVA* karena desain/rancangan penelitian ini menggunakan lebih dari 2 kelompok yang tidak berpasangan dengan skala pengukuran numerik (rasio). Uji *one way ANOVA* ini digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan pada tiap kelompok baik secara terpisah maupun bersama-sama. Pada uji statistik hasil data diatas, maka dilakukan uji *One Way ANOVA* didapati nilai signifikansi pada

variabel jumlah osteoklas 0,000 ($p < 0,05$) sehingga menunjukkan terdapat perbedaan jumlah osteoklas yang bermakna. Berdasarkan hasil uji *LSD* menunjukkan terdapat perbedaan penurunan jumlah osteoklas yang bermakna ($p < 0,05$) pada semua kelompok kecuali kelompok K1 dengan kelompok K3, K1 dan P2, K2 dan P3, P1 dan P3 memiliki selisih jumlah osteoklas yang tidak bermakna ($p > 0,05$).



Gambar 1. Gambaran HPA dengan pembesaran 1000x jumlah osteoklas hari

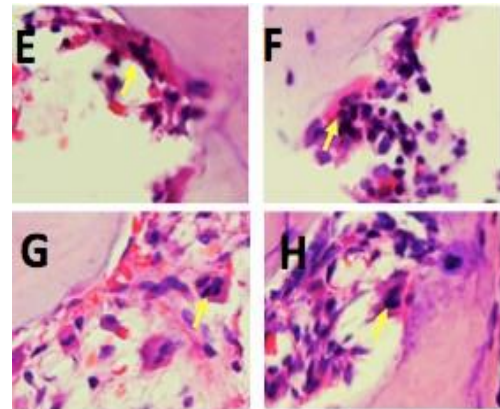
ke 6 di daerah tekanan pergerakan gigi ortodontik.

Keterangan:

A. Kelompok K1

B. Kelompok K3

D. Kelompok P2



Gambar 2. Gambaran HPA dengan pembesaran 1000x jumlah osteoklas hari ke 14 di daerah tekanan pergerakan gigi ortodontik.

Keterangan:

E. Kelompok K3

F. Kelompok K4

G. Kelompok P3

H. Kelompok P4

Tabel 2. Hasil Uji *Post-Hoc LSD* Jumlah Osteoklas pada pemberian Teripang Emas

Kelompok	K2	K3	K4	P1	P2	P3	P4
K1	.000*	.684	.000*	.000*	.226	.000*	.000*
K2		.000*	.000*	.007*	.000*	.109*	.018*
K3			.000*		.109*	.000*	.000*
K4					.000*	.000*	.047*
P1		.000*	.000*		.000*	.226	.000*
P2							.000*
P3				.226	.000*		.000*

PEMBAHASAN

Pada hasil data statistik deskriptif yang diperoleh didapatkan rata-rata jumlah osteoklas yang tertinggi adalah pada kelompok K4, dan pada kelompok perlakuan yang tertinggi adalah pada kelompok P4.

Sedangkan pada kelompok terendah pada K3 dan kelompok perlakuan terendah adalah kelompok P2. Terjadinya penurunan jumlah osteoklas pada kelompok perlakuan dengan pemberian gel teripang emas dengan konsentrasi 3% dan 3,5%, disebabkan oleh karena pengaruh dari komponen yang terdapat dalam

teripang emas, dimana komponen-komponen tersebut memiliki efek yang berbeda-beda terhadap pembentukan osteoklas. Komponen-komponen yang berpengaruh terhadap osteoklas adalah EPA-DHA, kalsium, flavonoid, triterpenoid, dan magnesium⁹ EPA-DHA berkerja dapat mengurangi pembentukan osteoklas, terutama DHA yang lebih mempengaruhi produksi RANKL yang diinduksi oleh sitokin proinflamasi, sehingga tidak dapat berikatan dengan RANK yang menghasilkan osteoklas.¹⁴ Magnesium juga mempengaruhi jumlah osteoklas, dimana bila terjadi kekurangan magnesium dapat menyebabkan peningkatan osteoklas, sehingga dapat disimpulkan pemberian magnesium dapat mengurangi jumlah osteoklas.¹⁵

Magnesium dan kalsium berperan dalam apoptosis osteoklas, sehingga terganggunya aktivitas osteoklas dalam meresorpsi tulang, selain itu kalsium berfungsi dalam mengontrol fungsi osteoklas (Bronner F, 2000). Flavonoid berfungsi untuk membangun dan melindungi tulang, dengan menghambat pembentukan osteoklas, dan meningkatkan OPG dan osteoblas, flavonoid juga menghambat apoptosis osteoklas dewasa dan menghambat resorpsi tulang.¹⁶

Triterpenoid berpengaruh dalam menurunkan pembentukan RANKL, sehingga RANK dan RANKL tidak dapat berikatan dan menghasilkan osteoklas, selain itu Triterpenoid menekan pertumbuhan OLCs (*Osteoclas-Like cell*), dan memberikan efek perlindungan pada BMD (*Bone Mineral Density*).¹⁷ Triterpenoid juga terbukti efektif

dalam menghambat diferensiasi osteoklas.¹⁸

Proses remodeling tulang pada pergerakan gigi ortodonti pada daerah tekanan terdapat osteoklas yang bekerja meresorpsi tulang, RANK osteoklas akan berikatan dengan RANKL osteoblas, di dalam osteoblast terdapat OPG (*Osteoklastogenesis*) yang dapat berikatan dengan RANK osteoklas yang dapat menghambat terikatnya RANK osteoklas dengan RANKL osteoblast. Hasil uji *One-Way ANOVA* menunjukan adanya perbedaan jumlah osteoklas yang bermakna. Perbandingan jumlah osteoklas yang bermakna dapat dilihat pada kelompok K2 yang dibandingkan dengan P1 dan P2, dan K4 yang dibandingkan dengan P3 dan P4.

Perbandingan rata-rata jumlah osteoklas pada kelompok P1 yang diberi perlakuan dan gel konsentrasi 3% dan kelompok P2 yang diberi perlakuan dan gel 3,5% terdapat penurunan jumlah osteoklas yang signifikan, dimana jumlah osteoklas pada P2 lebih sedikit dari pada kelompok P1. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian gel 3,5% lebih efektif dalam penurunan jumlah osteoklas pada hari ke-6. Hasil uji *Post-Hoc* didapatkan kelompok yang diberi teripang emas dapat menurunkan jumlah osteoklas hampir sama dengan kelompok kontrol negatifnya dikarenakan pada kelompok negatif sampel tidak diberikan separator sehingga jumlah osteoklas hanya sedikit. Hasil penelitian teripang emas pada hari ke-6 dengan konsentrasi 3% mempunyai jumlah yang sama dengan kelompok konsentrasi 3% pada hari ke-14, hal ini disebabkan

oleh siklus osteoklas pada hari ke-6 sedang dalam keadaan hampir melewati masa puncaknya sehingga osteoklas yang ditekan hanya sedikit. Sedangkan pada kelompok P3 dan P4 bila dibandingkan terjadi peningkatan osteoklas pada P4, sehingga didapatkan kesimpulan bahwa pemberian gel dengan konsentrasi 3,5% kurang efektif dalam menurunkan jumlah osteoklas pada hari ke-14, hal ini disebabkan karena bila dosis pemberian terlalu banyak pada tulang, akan menyebabkan terjadinya penumpukan pada tulang dan terjadinya *turnover* tulang yang berlebihan. Sebagai konsekuensinya dari *turnover* yang berlebihan akan, terjadi gangguan proses remodeling.¹⁹

Perbandingan jumlah osteoklas pada hari ke-6 dan hari ke-14 mengalami peningkatan, hal ini disebabkan karena setelah hari ke-12 jumlah osteoklas meningkat.¹³ Dalam pemberian teripang emas pada remodeling pergerakan gigi, dimana karena terjadinya siklus dari osteoklas sendiri menyebabkan dosis yang dibutuhkan berbeda-beda.

Pergerakan gigi ortodontik merupakan suatu proses yang kompleks, terjadi perubahan selular dan kimiawi. Gaya ortodontik akan menyebabkan trauma jaringan, kompresi ligamen periodontal, dan deformasi tulang. Kejadian ini diikuti dengan reaksi biokimia pada tingkat sel, yang menghasilkan remodeling tulang.⁴ Remodeling tulang adalah perubahan pada tulang alveolar meliputi pembentukan tulang pada daerah tarikan dan resorpsi tulang pada daerah tekanan.¹⁷ Proses remodeling tulang yaitu penurunan jumlah ligament periodontal dan tulang alveolar pada sisi resorpsi oleh osteoklas dan pada

daerah aposisi mengalami remodeling dan terjadi pembentukan tulang baru oleh osteoblas, peristiwa ini terjadi secara bergantian.³ Pada hari ke 3-5 dimana terjadi awal resorpsi, lalu diikuti fase penyembuhan pada hari ke 5-7, dan pada hari 7-14 tahap akhir resorpsi tulang.¹⁶ Remodeling tulang normalnya membutuhkan waktu sekitar 2-8 minggu.⁸ Dengan pemberian teripang emas dapat mempercepat remodeling tulang dengan cara menurunkan jumlah osteoklas pada daerah tekanan sehingga mempercepat remodeling tulang secara tidak langsung. Osteoklas yang menurun selain untuk mempercepat proses remodeling tulang, penurunan osteoklas dapat mengontrol jumlah osteoklas pada saat resorpsi terjadi, supaya tidak terjadi resorpsi yang berlebihan dimana dapat menyebabkan terjadinya *Root resorption* (resorpsi akar).²⁰ Dengan adanya osteoklas yang menurun pada kelompok P2 dan P3 menunjukkan pemberian teripang emas dapat mempercepat proses remodeling tulang.

SIMPULAN

Hasil penelitian secara umum dapat disimpulkan bahwa pemberian gel teripang emas 3,5% lebih efektif pada hari ke-6 dan teripang emas 3% lebih efektif pada hari ke-14 hari berpengaruh dalam menurunkan jumlah osteoklas dalam mempercepat remodeling tulang pada pergerakan gigi ortodonti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ardhana W. 2009. Materi kuliah orthodontia I Prosedur Pemeriksaan

- Ortodontik. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada. Available from: <http://www.scribd.com/doc/132419956/materi>- 2014. H. 30.
2. Rahman M, Bhattacharya A, Fernandes G. 2007. Docosaheptaenoic Acid is More Potent Inhibitor of Osteoclast Differentiation in RAW 264.7 Cells than Eicosapentaenoic Acid. *J Cell Physiol*. PubMed, 214(1): 201-9.
 3. Ingman T, Apajalahti S, Mantyla P, Sorsa T. 2005. Matrix Metalloproteinase-1 and -8 in Gingival Crevicular Fluid During Orthodontic Tooth Movement: a Pilot Study During 1 Month of Follow-up After Fixed Appliance Activation. *European J of Orthod*. p. 27: 202-7.
 4. Iskandar P. 2010. Peran Prostaglandin Pada Pergerakan Gigi Ortodontik. Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia, Available from [http://unhas.ac.id/fkg/sub/jdentofasial/pages/ed8/pg%20\(4\).php](http://unhas.ac.id/fkg/sub/jdentofasial/pages/ed8/pg%20(4).php). Diakses 24 Maret 2014. H. 1.
 5. Kaniawati M. 2003. Penanda Biokimia untuk Osteoporosis. *Forum diagnostic Prodia*. H. 18-1.
 6. Permana H. 2009. Penatalaksanaan Osteoporosis pada penderita Diabetes mellitus. Sub Bagian Endokrinologi dan Metabolisme Bagian Ilmu Penyakit Dalam RS Perjan Hasan Sadikin FK Universitas Padjadjaran. Bandung. H. 1.
 7. Thilander B, Rygh P, Reitan K. Tissue Reactions in Orthodontics. 2000. In: Graber TM, Vanarsdall RL, Vig KWL, editors. *Orthodontics. Current Principles and Technique*. St. Louis: Elsevier Inc. P. 203-11.
 8. Linawaty Y. 2003. Reaksi Jaringan Periodontal Terhadap Pergerakan Gigi pada Perawatan Ortodonti. Skripsi. Universitas Sumatera Utara. Medan. H. 17-15.
 9. Rizal MB. 2012. Komposisi Senyawa Organik dan Anorganik Ekstrak Teripang Pasir dan Teripang Emas yang biokompatibel Terhadap Pulpa. Skripsi. Universitas Hang Tuah. Surabaya. H. 36-35.
 10. Katsumata S, Masuyama R, Uehara M, Suzuki K. 2005. High- Phosphorus Diet Stimulates Activator Receptor of Nuclear Factor- κ B Ligand mRNA Expression by Increasing Parathyroid Hormone Secretion in Rats. *British Journal of Nutrition*, 94: 674-666..
 11. Mahmudati N. 2015. Kajian Biologi Molekuler Peran Esterogen/Fitoestrogen Pada Metabolisme Tulang Usia Menopause. Divisi Manusia FKIP Biologi Universitas Muhammadiyah Malang. H. 425-422.
 12. Putra I. 2010. Studi Banding Densitas Mineral Tulang Pada Masa Klimakterium. Tesis Magister. Departement Obstetri dan Ginekologi Program Magister Kedokteran Klinik. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara RSUP H.Adam Malik-RSUD Dr. Pirngadi. Medan. H. 9
 13. Jager A, Zhang D, Kawarizadeh A, Tolba R, Brauman B, Lossdorfer S, Gotz W. 2005. Soluble Cytokine Receptor Treatment In Experimental Orthodontic Tooth Movement In The Rat. *European Journal of Orthodontic*, 27 (1): 11-1. Bonner F and Peterli M. 2000. Extra-Intracellular Calcium and Phosphate Regulation. From Basic Research to Clinical medicine. Florida. p. 113-114.
 14. Ratnawati A, Izak D, Supardi A. Sintesis dan Karakterisasi Kolagen dari Teripang-Kitosan sebagai Aplikasi Pembalut Luka. Available from : <http://journal.unair.ac.id/filerPDF/jurnal%20AyuRatnawati.pdf>. Diakses 26 Mei 2014. H. 2-1.
 15. Bonner F and Peterli M. 2000. Extra-Intracellular Calcium and Phosphate Regulation. From Basic Research to Clinical Medicine. Florida. P. 114-113.
 16. Wattel A and Kamel S. 2013. Potent Inhibitory Effect of Naturally Occurring Flavonoids Quercetin and Kaempferol on In Vitro Osteoclastic Bone Resorption. *Biochem Pharmacol*, 65(1): 42-35.
 17. Li J, Liu J, He C, Yu Z, Du Y, Kadota S, Seto H. 2007. Triterpenoids from *Cimicifugae Rhizoma*, a Novel Class of Inhibitors on Bone Resorption and Ovariectomy-Induced Bone Loss. *Journal of the European Menopause and Andropause Society (EMAS). Australasian Menopause Society (AMS)*, 58(1): 69-56.
 18. Utari TR. 2011. Bisphosphonate: Brief Review of its Development for Usage in Dentistry. *Literatur Review. Journal of Dentistry Indonesia*, 18(1): 26-21.

19. Triyono. 2005. Ultrastruktur Defect Bone Mineralization and Respond to Treatment. The 2nd National Congress. Indonesia Osteoporosis association. Proceeding Strong Bones for healthy Bond. Editors Askandar Tjokropawiro. H. 36-19.
20. Kitaoura H. 2014. Effect of Cytokines on Osteoclast Formation and Bone Resorption during Mechanical Force Loading of the Periodontal Membrane. The Scientific World Journal. P. 3-1.