

LAPORAN PENELITIAN

Pengaruh Terapi Oksigen Hiperbarik Terhadap Jumlah Sel Osteosit pada Daerah Tekanan Saat Pergerakan Gigi Ortodonti

(The Influence of Hyperbaric Oxygen Therapy to Osteocyte Cell Number on Pressure Side during Orthodontic Tooth Movement)

Ivan Nicholas Jonathan*, Arya Brahmanta**, Pambudi Rahardjo**

*Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

**Ortodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

ABSTRACT

Backgrounds: Orthodontic tooth movement occurs as the result of mechanical force to teeth. Many cells are playing part to correspond the mechanical force, which one of them is osteocyte. Orthodontic force in pressure side induces osteocyte cell death. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has many benefits, which one of them increases NO, of which can prevents osteocyte apoptosis. **Purpose:** To determine the influences of 3x30 minutes with 5 minutes break, 2,4 ATA HBOT for 5 and 7 days to osteocyte numbers on pressure side during orthodontic tooth movement. **Materials and Methods:** This study used "post test only control group" design, 42 guinea pigs were divided into 4 groups. K(-) was a negative control group, K(+) was the orthodontic group, and K1 & K2 were groups that given both orthodontic and HBOT for 5 and 7 days. Osteocyte numbers were counted after HE preparation. Data were analyzed by one way ANOVA and LSD test. **Result:** Data showed a significant difference of osteocyte amounts between K(-) group and K(+) group and between K(+) with K1 and K2 groups. **Conclusions:** HBOT for 5 days as well as 7 days gives a significant influences for the increase of osteocyte numbers on pressure side during tooth movement in *Cavia cobaya*.

Keywords: Tooth movement, orthodontic force, osteocyte, nitric oxide, hyperbaric oxygen therapy (HBO)

Correspondence: Arya Brahmanta, Department of Ortodonty, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Phone 031-5945864, 5912191, Email: arya.brahmanta@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Pergerakan gigi ortodonti berlangsung akibat tekanan mekanis pada gigi yang kemudian direspons oleh berbagai sel, salah satunya osteosit. Namun, sel ini dapat mengalami kematian sebagai akibat gaya ortodonti pada daerah tekanan. Terapi oksigen hiperbarik (HBOT) memiliki berbagai manfaat, salah satunya meningkatkan sitokin NO yang dapat mencegah apoptosis osteosit. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh HBOT 2,4 ATA 3x30 menit dengan istirahat 5 menit selama 5 dan 7 hari terhadap jumlah sel osteosit di daerah tekanan saat pergerakan gigi ortodonti. **Bahan dan Metode:** Penelitian ini menggunakan metode post test only control group, 42 marmut jantan dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok (K-) merupakan kelompok kontrol, kelompok (K+) merupakan kelompok yang diberi tekanan ortodonti menggunakan separator, dan kelompok K1 & K2 merupakan kelompok yang diberi baik tekanan ortodonti maupun HBOT selama 5 & 7 hari. Marmut dikorbankan setelah perawatan pada hari ke 7. Sediaan preparat dipersiapkan dengan pewarnaan HE, kemudian jumlah sel osteosit pada daerah tekanan dihitung. Data yang didapat kemudian dianalisis menggunakan uji one way ANOVA dan uji LSD. **Hasil :** Hasil analisis data pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan jumlah sel osteosit yang signifikan antara kelompok yang hanya diberi tekanan ortodonti (K+) dan kelompok yang diberi tekanan ortodonti dengan HBOT baik selama 5 maupun 7 hari. **Simpulan:** Terdapat pengaruh yang signifikan dari terapi HBO baik selama 5 maupun 7 hari terhadap peningkatan jumlah sel osteosit saat pergerakan gigi di daerah tekanan pada marmut jantan (*Cavia cobaya*).

Kata Kunci: Pergerakan gigi, ortodonti, osteosit, nitric oxide, terapi oksigen hiperbarik (HBO)

Korespondensi: Arya Brahmana, Bagian Ortodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Telepon 031-5945864, 5912191, Email:arya.brahmana@gmail.com

PENDAHULUAN

Pergerakan gigi adalah basis dari perawatan ortodonti.¹ Pergerakan gigi ortodonti terjadi sebagai akibat dari stimulus mekanis yang diawali dari remodeling tulang alveolar dan ligamen periodontal. Remodeling tulang merupakan proses yang mencakup baik pembentukan tulang pada daerah tarikan maupun resorpsi tulang pada daerah tekanan. Pergerakan gigi ortodonti antara lain dipengaruhi oleh ukuran dari tekanan yang diberikan serta respon biologis pada jaringan.¹⁷

Osteosit secara garis besar merupakan perkembangan dari sel osteoblas dewasa yang tertanam dalam matriks tulang.⁴ Fungsi osteosit secara

umum antara lain menjaga homeostasis mineral tulang, menjadi sensor terhadap tekanan mekanis pada tulang, serta memproduksi molekul sinyal yang dapat mempengaruhi fungsi sel osteoblas dan osteoklas.¹⁸

Osteosit memainkan peran yang penting dalam pergerakan gigi, yaitu sebagai mekanosensor maupun sebagai transduktor mekanis, serta menjadi regulator yang krusial dalam respon tulang terhadap stimulus mekanis²¹. Osteosit merupakan salah satu produsen utama RANKL, yang berfungsi sebagai aktivator osteoklas dalam proses resorpsi tulang.²⁵ Osteosit juga memproduksi Osteoprotegrin (OPG) yang merupakan antagonis RANKL.⁴ Efek biologis dari OPG pada sel tulang

antara lain menghambat diferensiasi osteoklas dan menekan aktivasi osteoklas,²⁶ selain itu osteosit memproduksi *Transforming growth factor* (TGF- β) yang dapat menghambat resorpsi tulang, yaitu dengan cara mencegah terjadinya osteoklastogenesis dan mencegah osteoklas dari meresorpsi tulang.⁹ Efek penghambatan osteoklastogenesis berguna dalam mengontrol pergerakan gigi ortodonti sebagai aksi penanggulangan osteoklastogenesis yang berlebihan saat terjadi pergerakan.¹¹

Gaya ortodonti yang dihasilkan pada daerah tekanan dalam pergerakan gigi menyebabkan apoptosis sel osteosit. Saat proses adaptasi tulang, pergerakan cairan pada kanalikuli menjadi berkurang oleh karena tekanan pada tulang. Ketika cairan kanalikuli berkurang, terjadi apoptosis sel osteosit pada tulang.¹² Pada sisi tekanan terjadi penurunan tekanan normal pada ligamen periodontal, yang kemudian menyebabkan menurunnya produksi NO (*Nitric Oxide*). *Nitric oxide* memiliki peran dalam pembentukan tulang adaptif, sebagai mediator aktivitas osteoklas, serta melindungi osteosit dari apoptosis³. Studi terbaru mengatakan bahwa kematian osteosit pada kondisi tertentu dapat mengurangi pergerakan gigi ortodonti itu sendiri.¹⁵

Oksigen merupakan salah satu unsur yang penting dalam proses pembentukan kalus pada *remodelling* tulang.²⁰ Bentuk kalus dan volume dibutuhkan untuk menghubungkan efek secara langsung dengan jumlah kerusakan dan pergeseran tulang. Pusat dari kalus lunak adalah kartilogenus yang kemudian bersama osteoblas akan berdiferensiasi membentuk suatu jaringan rantai osteosit, hal ini

menandakan adanya sel tulang serta kemampuan mengantisipasi tekanan mekanis.¹³

Osteosit memiliki kebutuhan oksigen yang tinggi untuk fungsi normal, sedangkan pada area tekanan saat pergerakan gigi, obstruksi pembuluh darah secara natural menyebabkan suplai darah menurun sehingga menyebabkan hipoksia.¹⁶ Dalam lingkungan hipoksia, laju resorpsi tulang melebihi tingkat perbaikan. Sel mesenkimial dalam sumsum tulang gagal untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas dalam lingkungan hipoksia.⁵

Terapi Oksigen Hiperbarik (HBO) didefinisikan sebagai proses bernapasnya pasien pada 100% oksigen pada tekanan lebih dari 1 *atmospher absolute* (ATA). Supaya perawatan ini dapat tercapai pada pasien, digunakan *monoplace* dan *multiplace chamber*.² Pada penelitian ini, digunakan hiperbarik dengan tekanan 2,4 ATA. Penggunaan tekanan 2,4 ATA dikarenakan penelitian terdahulu menyatakan pemberian oksigen hiperbarik 2,4 ATA, 90 menit sehari, selama 7 hari saat pergerakan gigi pada tikus meningkatkan *trabecular bone volume* dan *trabecular bone number* yang menunjukkan adanya aktifitas osteoblas.

Bila manusia berada dalam ruangan bertekanan (*hyperbaric chamber*) dan ditekan sampai 2,4 ATA atau ke dalaman 18 meter di bawah permukaan air laut, maka tekanan arteri parsial (pO₂) akan meningkat 10 kalinya sehingga konsentrasi oksigen dalam aliran darah akan meningkat 10 kali dari normal. Keadaan ini terjadi seluruh cairan tubuh (darah, limfe dan serebrospinal) akan berjalan sangat cepat, oksigen dapat mencapai tulang dan jaringan lunak yang rusak yang

tidak dapat dimasuki oleh sel darah merah, dapat meningkatkan fungsi sel darah putih, meningkatkan pembentukan kapiler-kapiler baru (neovaskularisasi) dan pembuluh darah perifer sehingga mengakibatkan proses penyembuhan akan berjalan cepat.²⁰

BAHAN DAN METODE

Empat puluh dua ekor marmut jantan (3-4 bulan) dengan berat badan 300-400 gram dibagi menjadi 6 kelompok (Kelompok (-) sebagai kontrol negatif, Kelompok (+) sebagai kontrol positif, Kelompok 1 sebagai perlakuan 1, dan Kelompok 2 sebagai perlakuan 2), dipelihara menggunakan kandang 60x40x34 cm, diberi sekam dan ditutup dengan anyaman kawat. Marmut diberi makanan yang banyak mengandung serat kasar, umbi-umbian, jagung, serta hijau-hijauan yang lain secara *ad libitum*. Kandang ditempatkan pada suhu kamar, tidak langsung terkena sinar matahari, di tempat yang tidak bising, penerangan yang cukup. Diadaptasikan selama 48 jam sebelum diberi perlakuan.

Kelompok (+), kelompok 1, dan kelompok 2 dilakukan pemasangan separator pada gigi insisif rahang atas. Untuk mengurangi rasa sakit pada hewan coba, pada hari ke-1 dan ke-2 digunakan separator dengan kekuatan awal 0,29 gr/cm², kemudian baru dilanjutkan dengan kekuatan 0,48 gr/cm² pada hari ke-3 sampai ke-5 untuk Kelompok (+) dan Kelompok 1, dan hari ke-3 sampai ke-7 pada kelompok 2.

Pada kelompok 1 dilakukan pemberian oksigen hiperbarik dalam *animal chamber* selama 5 hari dan

selama 7 hari pada kelompok 2 setelah dipasang separator. Selama didalam chamber, marmut akan mengalami rasa tidak nyaman akibat perubahan tekanan udara yang mengakibatkan rasa sakit pada telinga. Cara penanggulangannya adalah dengan menyiapkan makan dan minum dalam chamber sehingga ada proses penelanan yang akan mengurangi rasa sakit akibat tekanan.

Peningkatan tekanan dilakukan dalam chamber sampai 2,4 ATA dan dialirkan oksigen murni selama 3x30 menit, dengan interval 5 menit bernafas dengan udara normal, kemudian tekanan diturunkan sampai kondisi tekanan normal (1 ATA). Jadi, total pemberian oksigen 90 menit setiap harinya. Perlakuan tersebut dilakukan dari hari ke-1 sampai hari ke-5 pada kelompok 1 dan sampai hari ke-7 untuk kelompok 2.

Pada hari ke-5 setelah pemberian oksigen hiperbarik Kelompok (-), Kelompok (+) dan Kelompok 1 dikorbankan untuk diambil maksilanya setelah dianastesi dengan campuran 0,8ml Ketamin 10% dengan 0,2 ml *xylazine* yang disuntikkan dengan dosis *overdose* pada paha atas kanan (intramuskular), sedangkan kelompok 2 dikorbankan pada hari ke-7. Kemudian maksila difiksasi dalam larutan *buffer formalin* dan EDTA. Setelah maksila cukup lunak, dilakukan pemotongan preparat.

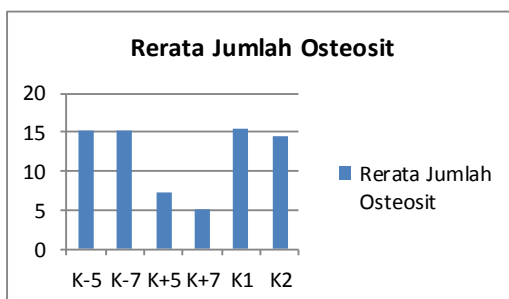
Preparat diberi pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE) lalu diamati menggunakan mikroskop pada daerah tekanan dan dibuat foto dengan menggunakan mikroskop dengan pembesaran 1000x. Satu preparat dihitung sebanyak 20x lapang pandang yang berbeda, kemudian dibagi 20.

HASIL

Data dari hasil penelitian di deskripsikan sebagai berikut :

Tabel 1. Rerata dan simpangan baku jumlah sel osteosit pada daerah tekanan pergerakan gigi marmut pada setiap kelompok percobaan.

Kelompok	Replikasi	Rerata	Standart Deviasi
K-5	7	15,14 ±	2,610
K-7	7	15,14 ±	2,610
K+5	7	7,14 ±	1,574
K+7	7	5,14 ±	2,268
K1	7	15,43 ±	2,637
K2	7	14,43 ±	3,207
Total	42		



Gambar 1. Grafik rerata jumlah osteosit pada daerah tekanan

Hasil rerata menunjukkan adanya penurunan jumlah sel osteosit yang cukup besar pada kelompok K+5 dan K+7 dibanding kelompok K-, serta terdapat peningkatan rerata jumlah sel osteosit pada K1 dan K2 dibanding kelompok K+5 dan K+7. Kelompok

K- dengan K1 dan K2 memiliki jumlah rerata sel osteosit yang relatif sebanding.

Selanjutnya dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan didapatkan bahwa data terdistribusi normal karena $>0,05$. Kemudian dilanjutkan dengan *Levene Test* untuk mengetahui homogenitas data dan didapatkan nilai signifikansi $0,051$ ($p>0,05$) sehingga data dapat dikatakan homogen. Oleh karena data penelitian terdistribusi normal dan varians data homogen, maka data dapat dianalisis menggunakan uji parametrik *one way ANOVA* untuk mengetahui adanya perbedaan antar kelompok.

Tabel 2. Hasil uji parametrik *one way ANOVA*

Variabel	P
Antar kelompok	0,000
Dalam kelompok	
Total	

Berdasarkan hasil uji *one way ANOVA* diperoleh nilai signifikansi sebesar $0,000$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara masing-masing kelompok. Untuk mengetahui pasangan kelompok yang memiliki perbedaan bermakna dilakukan uji HSD.

Tabel 3 Hasil uji HSD untuk melihat signifikansi setiap kelompoknya.

Rerata Kelompok	K-5 (2.610)	K-7 (2.610)	K+5 (1.574)	K+7 (2.268)	K1 (2.637)	K2 (3.207)
K-5 (15.14)		1	0.000*	0.000*	1	0.995
K-7 (15.14)			0.000*	0.000*	1	0.995
K+5 (7.14)				0.680	0.000*	0.000*
K+7 (5.14)					0.000*	0.000*
K1 (15.43)						0.967
K2 (14.43)						

Berdasarkan hasil analisis data yang telah dilakukan, dapat didapatkan bahwa terdapat penurunan jumlah sel osteosit yang signifikan pada K+, yaitu kelompok yang diberi perlakuan ortodonti, dibanding dengan kelompok K-, yaitu kelompok yang tidak diberi perlakuan. Terdapat peningkatan jumlah sel osteosit pada kelompok K1 dan K2, yaitu kelompok yang diberi perlakuan ortodonti disertai dengan terapi HBO, dibandingkan kelompok K+ yang hanya diberi perlakuan ortodonti.

PEMBAHASAN

Jumlah sampel berupa 42 ekor marmut (*Cavia cobaya*), dilakukan pembagian 6 kelompok berdasarkan perlakuan. Penggunaan marmut pada penelitian dilakukan dengan dasar pertimbangan bahwa hewan percobaan ini dapat dengan mudah dikendalikan untuk penggunaan di laboratorium. Pertimbangan lain yaitu oleh karena hewan tersebut memiliki ukuran gigi yang mencukupi untuk dapat dilakukan pengukuran pergerakan ortodonti, serta relatif tidak terlalu mahal dan persiapan histologinya cukup mudah.⁶

Pemberian hiperbarik dilakukan dengan peningkatan tekanan sampai 2,4 ATA selama 3 x 30 menit dengan interval 5 menit bernafas pada kondisi normal, yaitu sesuai dengan standar prosedur yang berlaku di Lakesla RSAL Surabaya. Terapi hiperbarik diberikan selama 5 hari dan 7 hari oleh karena terdapat penelitian yang dilakukan Husin, 2012 mengenai aplikasi gaya ortodonti menyatakan bahwa fase penyembuhan resorpsi terjadi mulai hari ke-5.¹⁰ Penelitian Devi mengenai pengaruh terapi

hiperbarik terhadap peningkatan iNOS (*inducible nitric oxide*) dengan tekanan 2,4 ATA 3x30 menit selama 5 hari menunjukkan bahwa HBO meningkatkan ekspresi iNOS yang berperan aktif dalam membentuk NO.²⁷ Selain itu, terdapat penelitian lain yang menyimpulkan bahwa terapi HBO selama 7 hari menyebabkan peningkatan jumlah sel osteosit secara signifikan pada daerah tarikan selama pergerakan gigi.²⁴

Analisis hasil penelitian menyatakan bahwa kelompok yang diberi perlakuan ortodonti (K+) mengalami penurunan jumlah sel osteosit yg cukup signifikan dibanding dengan yang tidak diberi perlakuan ortodonti (K-). Hal itu disebabkan karena gaya ortodonti yang dihasilkan pada daerah tekanan dalam pergerakan gigi menyebabkan apoptosis sel osteosit. Saat proses adaptasi tulang, pergerakan cairan pada kanalikuli menjadi berkurang oleh karena tekanan pada tulang. Ketika cairan kanalikuli berkurang, terjadi apoptosis sel osteosit pada tulang.¹² Osteosit memiliki kebutuhan oksigen yang tinggi untuk fungsi normal. Pada kondisi normal osteosit memiliki fungsi utama sebagai regulator terhadap struktur dinamis tulang.¹⁹ Sedangkan pada area tekanan saat pergerakan gigi, obstruksi pembuluh darah secara natural menyebabkan suplai darah menurun sehingga menyebabkan hipoksia.¹⁶ Selain itu, pada sisi tekanan terjadi degradasi pada ligamen periodontal, yang kemudian menyebabkan menurunnya produksi NO (*Nitric Oxide*).³ Penurunan produksi NO menyebabkan osteosit lebih rentan terhadap apoptosis.²²

Studi terbaru mengatakan bahwa kematian osteosit pada kondisi tertentu

dapat mengurangi pergerakan gigi ortodonti itu sendiri.¹⁵ Hal itu dapat terjadi karena sel osteosit berfungsi meregulasi diferensiasi sel osteoblas dan osteoklas saat remodelling tulang yang diinduksi oleh tekanan mekanis.¹⁴ Pergerakan gigi ortodonti terjadi sebagai akibat dari stimulus mekanis yang diawali dari remodelling tulang alveolar dan ligamen periodontal. Remodeling tulang merupakan proses yang mencakup baik pembentukan tulang pada daerah tarikan maupun resorpsi tulang pada daerah tekanan. Pergerakan gigi ortodonti antara lain dipengaruhi oleh ukuran dari tekanan yang diberikan serta respon biologis pada jaringan.¹⁷

Siklus pembentukan osteosit dimulai dari proliferasi sel mesenkimial yang berdiferensiasi menjadi prekursor osteoblas atau yang disebut osteoprogenitor. Sel osteoblas mengalami maturasi dan memproduksi matriks tulang yang kemudian termineralisasi. Osteoblas dewasa kemudian menuju rongga resorpsi dan bentukan osteoid mulai termineralisasi sehingga osteoblas terperangkap pada rongga yang disebut lakuna. Sel osteoblas yang telah terperangkap pada lakuna tersebut dinamakan osteosit.²

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa terjadi peningkatan jumlah sel osteosit yang signifikan pada daerah tekanan ortodonti antara kelompok yang diberi terapi HBO (K1 & K2) dengan yang tidak diberi terapi HBO (K+). Penggunaan terapi HBO meningkatkan tekanan oksigen pada jaringan sehingga terjadi peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan NO⁷. Jenis-jenis ROS antara lain adalah superoxide (O₂⁻), hidrogen peroksida (H₂O₂), asam hipoklorit (HClO), dan hidroksil (OH⁻). Pada organ yang

mengalami hiperoksia, ROS mengalami peningkatan, kemudian antioksidan akan melawan kelebihan ROS.

Terdapat dua jenis antioksidan. Antioksidan enzimatis adalah *superoxide dismutase*, katalase, *thioredoxin*, *gluthation peroksidase*, dan reduktase. Sedangkan, antioksidan non-enzimatis adalah vitamin C, vitamin E, *thioredoxin*, *gluthation*, asam urat, *B-karoten*, dan *karoten*.²³ Terapi HBO selain meningkatkan ROS juga memiliki fungsi untuk merangsang fungsi adaptif dengan peningkatan *superoxide dismutase* yang merupakan anti oksidan dalam tubuh untuk pertahanan terhadap radikal bebas.²⁰

Peningkatan NO terjadi sebab aktivitas NOS salah satunya bergantung pada tingkat ketersediaan oksigen dan penghantaran oksigen mengalami peningkatan pada saat kondisi HBO.⁸ Pada tulang, telah diketahui bahwa NO merupakan mediator yang melindungi osteosit terhadap apoptosis. Selain itu, NO juga merupakan mediator dari pembentukan tulang.²² Namun, berdasarkan uji analisis hasil tidak didapatkan perbedaan jumlah osteosit yang bermakna antara pemberian hiperbarik selama 5 hari (K1) dengan 7 hari (K2), oleh karena itu pemberian hiperbarik baik selama 5 hari maupun 7 hari saat perawatan ortodonti memberikan efektivitas yang sama terhadap sel osteosit.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka dapat disimpulkan secara umum bahwa terdapat pengaruh yang signifikan dari terapi oksigen

hiperbarik terhadap peningkatan jumlah sel osteosit selama proses pergerakan gigi di daerah tekanan oleh karena terapi oksigen hiperbarik memicu peningkatan angiogenesis serta molekul mediator yaitu *Nitric oxide* (NO) yang dapat mencegah kematian sel osteosit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Al'amri M. 2012. Identifikasi Bakteri pada Pengguna Alat Ortodontik Cekat Mahasiswa FKG Universitas Hasanuddin. Skripsi. Universitas Hasanuddin. P. 12.
2. Alghamdi MYM. 2011. The Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Bone Distant From Sites of Surgery. Thesis. University of Toronto. P. 36, 6, 1-2.
3. Ariffin SH, Yamamoto Z, Abidin IZZ, Wahab RMA, Ariffin ZZ. 2011. Cellular and Molecular Changes in Orthodontic Tooth Movement. *The Scientific World Journal* 11: 1803-1788.
4. Bonewald LF. 2011. The Amazing Osteocyte. *J Bone Miner Res*, 26(2): 229-38.
5. Cooney, Norma L, Parks S. 2011. Pro Argument Avascular Necrosis HBO Indications List. P. 2. Available at http://c.ymcdn.com/sites/membership.uhms.org/resource/resmgr/ne11_pdf/cooney.pdf. Diakses 12 Juni 2014.
6. Domenico MD, D'apuzzo F, Feola A, Cito L, Monsurro A, Pierantoni GM, Berrino L, De Rosa A, Polimeni A, dan Perillo L. 2012. Cytokines and VEGF Induction in Orthodontic Movement in Animal Models. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. P. 3.
7. Efrati S dan Gall N. 2009. Hyperbaric Oxygen, Oxidative Stress, NO Bioavailability and Ulcer Oxygenation in Diabetic Patients. *The Institute of Hyperbaric Medicine and Wound Healing Tel-Aviv University Israel*. UHM 2009, 36: 8.
8. Elayan IM, Axley MJ, Prasad PV, Ahlers ST, dan Auker CR. 2000. Effect of Hyperbaric Oxygen Treatment on Nitric Oxide and Oxygen Free Radicals in Rat Brain. *J. Neurophysiol*, 83: 2022-9.
9. Heino TJ, Hentunen TA, Vaananen HK. 2002. Osteocytes Inhibit Osteoclastic Bone Resorption Through Transforming Growth Factor-beta: Enhancement by Estrogen. *J Cell Biochem*, 85(1): 185-97. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11891862>. Diakses 7 Januari 2015.
10. Husin E, Tjandrawinata R, Juliani M, Roeslan BO. 2012. Orthodontic Force Application in Correlation with Salivary Lactate Dehydrogenase Activity. *Journal of Dentistry Indonesia*, 19(1): 13-10.
11. Kohara H, Kitaura H, Yoshimatsu M, Fujimura Y, Eguchi T, Yoshida N. 2012. Inhibitory Effect of Interferon- γ on Experimental Tooth Movement in Mice. *J Interferon Cytokine Res*, 32(9): 426-31.
12. Kusumadewy W. 2012. Perbandingan Kadar Interleukin 1-0 Dalam Cairan Krevikular Gingiva Anterior Mandibula Pasien pada Tahap Awal Perawatan Ortodonti Menggunakan Braket Self-Ligating Pasif dengan Braket Konvensional Pre-Adjust MBT. Thesis. Universitas Indonesia. H. 20, 13-5.
13. Lubis HS. 2012. Evaluasi Densitas Callus pada Tulang Panjang yang Dilakukan Internal Fiksasi menurut Gambaran Radiologis pada Minggu ke-12. Thesis. Universitas Sumatra Utara. H. 8.
14. Matsumoto T, Iimura T, Ogura K, Moriyama K, Yamaguchi A. 2013. The Role of Osteocytes in Bone Resorption during Orthodontic Tooth Movement. *J Dent Res*, 92(4): 345-340.
15. Moin S, Kalajic Z, Utreja A, Nihara J, Wadhwa S, Uribe F, Nanda R. 2014. Osteocyte Death during Orthodontic Tooth Movement in Mice. *Angle Orthodontist*. P. 1.
16. Niklas A, Proff P, Gosau M, Romer P. 2013. The Role of Hypoxia in Orthodontic Tooth Movement. *International Journal of Dentistry*. P. 7-1.
17. Nimeri G, Kau CH, Nadia SA, dan Corona R. 2013. Acceleration of Tooth Movement during Orthodontic Treatment-a Frontier in Orthodontics. *Progress in Orthodontics Journal*, 14(42): 8-1.
18. Sanmuganathan D. 2011. The Role of Osteocyte in Orthodontic Tooth Movement in Rat Dento-alveolar Complex. Thesis. University of Adelaide. P. 28-9.
19. Scaffler MB dan Kennedy OD. 2012. Osteocyte Signalling in Bone. *Curr Osteoporosis Rep*, 10(2): 125-118.
20. Sutomo S. 2012. The effect of Hyperbaric Oxygen in increasing the amount of Osteoblast cells on Remodeling process during tooth movement on male adult

- Cavia Cobaya. Orthodontic Dental Journal, 3(1) 2012: 32-22.
21. Takano T dan Yamamoto. 2013. Osteocyte Function Under Compressive Mechanical Force. Japanese Dental Science Review, 50: 39-29.
22. Tan SD. 2008. Osteocyte Apoptosis and Bone Adaptation. Thesis. Radboud University Nijmegen Medical Centre. P. 87-7.
23. Thom SR. 2009. Oxidative Stress in Fundamental of Hyperbaric Oxygen Therapy. Department of Emergency Medicine University of Pennsylvania Medical Centre. J Appl Physiol, 3(106): 988-95.
24. Widowati W, Brahmanta A, Prameswari N. 2014. Pengaruh Terapi Oksigen Hiperbarik Terhadap Jumlah Osteosit Dari Marmut Jantan (Cavia cobaya). Skripsi. Universitas Hang Tuah. H. 3-1.
25. Xiong J & O'Brien CA. 2012. Osteocyte RANKL: New Insights into the Control of Bone Remodeling. Bone Miner Res, 27(3): 505-499.
26. Yamaguchi M. 2009. RANK/ RANKL /OPG during Orthodontic Tooth Movement. Orthod Craniofac Res, 12: 113-9.
27. Devi A. 2012. Pengaruh Terapi Oksigen Hiperbarik Terhadap Peningkatan Ekspresi iNOS Pada Penyembuhan Luka. Thesis. Universitas Airlangga. H. 85.