

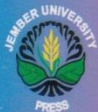


**PROSIDING  
DENTISTRY SCIENTIFIC MEETING II (DSM II)  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS JEMBER**

**“AN UPDATE OF BASIC AND CLINICAL SCIENCES IN DENTISTRY”**



**Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, 27 Maret 2015**



*Membangun Generasi  
Menuju Insan Berprestasi*

**PROSIDING  
DENTISTRY SCIENTIFIC MEETING II (DSM II)  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS JEMBER**

“AN UPDATE OF BASIC AND CLINICAL SCIENCES IN DENTISTRY”

**Dewan Redaksi**

Penanggung Jawab	Dekan FKG Universitas Jember
Pimpinan Redaksi	Sri Hernawati
Sekretaris Redaksi	Nuzulul Hikmah
Editor	I Dewa Ayu Ratna Dewanti Pujiana Endah Lestari Nadie Fatimatuzzahro Tantin Ermawati
Alamat Redaksi	Jl. Kalimantan No. 37 Jember Telp. 0331-333536, Fax. 0331-331991
Email	ppkg.fkgunej@gmail.com

Diterbitkan oleh  
UPT Penerbitan UNEJ  
Jl. Kalimantan 37 Jember 68121  
Telp. 0331-330224, Psw. 319, Fax. 0331-339029  
Email: [upt-penerbitan@unej.ac.id](mailto:upt-penerbitan@unej.ac.id)  
Juni 2015

Perpustakaan Nasional RI – Katalog Dalam Terbitan  
Prosiding Dentistry Scientific Meeting II (DSM II)  
Jember University Press,  
i-v, 137 hal, 29 cm

ISBN: 978-602-9030-72-3

Hak Cipta dilindungi Undang-undang. Dilarang memperbanyak tanpa ijin tertulis dari penerbit, sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak, *photoprint*, maupun *microfilm*.



## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>PERUBAHAN LEVEL TNF-A DAN IL-1 PADA KONDISI DIABETES MELLITUS</b> Amandia Dewi Permana Shita.....	1-7
<b>DAYA ANTIBAKTERI EKSTRAK BUAH TAKOKAK (<i>SOLANUM TORVUM</i> SWARTZ) TERHADAP PERTUMBUHAN <i>STREPTOCOCCUS MUTANS</i></b> Arifatur Rokhmawati, Achmad Gunadi, Dwi Warna Aju Fatmawati .....	8-15
<b>PENGARUH LAMA PEMAKAIAN BARONGAN PADA PEMBARONG REOG PONOROGO TERHADAP RESORPSI TULANG ALVEOLAR REGIO MOLAR PERTAMA DITINJAU DARI GAMBARAN RADIOGRAFI</b> Aulia Mursyida, Sonny Subiyantoro, Peni Pujiastuti .....	16-22
<b>KADAR KALSIMUM TULANG MANDIBULA TIKUS WISTAR (<i>RATTUS NORVEGICUS</i>) JANTAN YANG MENGKONSUMSI SUSU KAMBING PERANAKAN ETTAWA DAN SUSU SAPI</b> Elliza Wardhani, Yenny Yustisia, M. Nurul Amin .....	23-27
<b>ANALISIS KADAR KELARUTAN KALSIMUM DAN FOSFAT DENTIN SETELAH IRIGASI EKSTRAK ASAM JAWA 2,5%</b> Erawati Wulandari, Nadie Fatimatuzzahro.....	28-31
<b>PERTIMBANGAN DOKTER GIGI DALAM PENETAPAN TARIF PERAWATAN PADA PRAKTIK SWASTA DI KABUPATEN JEMBER</b> Firda Nindita Sari, Kiswaluyo, Hestieyonini Hadnyanawati.....	32-39
<b>RESPONS ADAPTIF TULANG ALVEOLAR TERHADAP GAYA ORTODONSI</b> Hafiedz Maulana.....	40-45
<b>AKTIVITAS MIKROBISIDA SEL NEUTROFIL YANG DIPAPAR <i>STREPTOCOCCUS MUTANS</i> DAN DIINKUBASI EKSTRAK DAUN ALPUKAT (<i>PERSEA AMERICANA MILLER</i>)</b> Lia Martina, Purwanto, Tantin Ermawati .....	46-52
<b>PERGERAKAN GIGI DENGAN APLIKASI ALAT ORTODONSI</b> Muhammad Nurul Amin, Nur Permatasari .....	53-60
<b>STATUS KESEHATAN MULUT, ASUPAN MAKAN, DAN STATUS GIZI</b> Ninna Rohmawati .....	61-65
<b>PERAN <i>RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR KB LIGAND (RANKL)</i> PADA <i>OSTEOCLASTOGENESIS</i></b> Nuzulul Hikmah.....	66-71

<b>EFEKTIVITAS BERBAGAI KONSENTRASI EKSTRAK BUNGA CENGKEH (<i>SYZYGIUM AROMATICUM</i>) SEBAGAI BAHAN PEMBERSIH GIGI TIRUAN TERHADAP PERLEKATAN <i>CANDIDA ALBICANS</i> PADA PLAT NILON TERMOPLASTIK</b> Puspita Kusumasari, Dewi Kristiana, I Dewa Ayu Ratna Dewanti.....	72-78
<b>UJI DAYA ANTIPIRETIK EKSTRAK DAUN LANDEP (<i>BARLERIA PRIONITIS L.</i>) PADA TIKUS PUTIH (<i>RATTUS NORVEGICUS</i>) STRAIN WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI VAKSIN DPT-HB</b> Ria Anugrah Putri, Abdul Rochim, Zahara Meilawaty .....	79-83
<b>PERBEDAAN EFEKTIVITAS SODIUM PERBORAT (<i>POLIDENT</i><sup>®</sup>) TERHADAP <i>CANDIDA ALBICANS</i> PADA LEMPENG RESIN AKRILIK DAN NILON TERMOPLASTIK</b> Rifqi Afdila, Rahardyan Parnaadji, Suhartini.....	84-90
<b>PENCEGAHAN ENDOKARDITIS INFEKSIOSA PADA ANAK PENYANDANG KELAINAN KARDIOVASKULAR DALAM PRAKTEK DOKTER GIGI</b> Suryono.....	91-95
<b>DAYA ANTIBAKTERI AIR REBUSAN ROSELLA (<i>HIBISCUS SABDARIFFA LINN</i>) DAN TEH HITAM (<i>CAMELLIA SINENSIS VARIAN ASSAMICA</i>) TERHADAP PENURUNAN JUMLAH KOLONI BAKTERI PADA SIKAT GIGI</b> Sisca Rizkia Arifianti, Dwi Warna Aju Fatmawati, Achmad Gunadi.....	96-102
<b>JUMLAH SEL MONOSIT SETELAH PAPARAN RADIASI SINAR-X DARI RADIOGRAFI PERIAPIKAL SECARA <i>IN VIVO</i></b> Syah Banun, Sonny Subiyantoro, Supriyadi.....	103-108
<b>DAMPAK PEMBERIAN SUSU BOTOL TERHADAP MALOKLUSI GIGI SULUNG</b> Vievien Widyaningtyas, Dyah Setyorini .....	109-114
<b>HUBUNGAN KECEMBUNGAN JARINGAN KERAS DENGAN PROFIL JARINGAN LUNAK WAJAH MENGGUNAKAN ANALISA SEFALOMETRI PADA MAHASISWA POPULASI JAWA DAN PAPUA DI UNIVERSITAS JEMBER</b> Whylda Dyasti, Rudy Joelijanto, Masniari Novita.....	115-123
<b>KOLONI BAKTERI PADA HASIL PENCETAKAN HIDROKOLOID IREVERSIBEL SETELAH DIRENDAM REBUSAN RIMPANG LENGKUAS (<i>ALPINIA GALANGA</i>)</b> Mohamad Basofi, Dwi Warna Aju Fatmawati, FX Ady Soesetijo.....	124-129
<b>HUBUNGAN TINGKAT KECEMASAN DAN DEPRESI DENGAN PREVALENSI STOMATITIS AFTOSA REKUREN (STUDI EPIDEMIOLOGI PADA MAHASISWA FKG UNIVERSITAS JEMBER)</b> Lubna, Erna Sulistyani, Pudji Astuti .....	130-137



# Peran *Receptor Activator of Nuclear Factor $\kappa$ B Ligand* (RANKL) pada *Osteoclastogenesis*

Nuzulul Hikmah

Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Email: nuzulul.drg@gmail.com

## Abstract

*Bone is constantly remodeling which includes the process of bone formation and resorption. Osteoclast is a multinucleus cell that plays a role on bone resorption. Osteoclastogenesis is a complex process, which consists of the formation, differentiation, multinucleation, and activation of osteoclasts. Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand (RANKL) is a cytokine that plays an important role in the process of osteoclastogenesis. Some treatments in dentistry involved the alveolar bone remodeling process. By studying the role of RANKL in osteoclastogenesis mechanism is expected to learn more about the molecular mechanisms associated with the treatment in dentistry, for example alveolar bone remodeling in orthodontic tooth movement and bone resorption in periodontal disease. So in the future, it can be developed the management of the disease.*

**Key words:** RANKL, osteoclast, osteoclastogenesis.

## Pendahuluan

Tulang secara konstan mengalami proses *remodeling* yang merupakan proses kompleks yang meliputi proses pembentukan dan resorpsi tulang. Tulang alveolar memiliki struktur yang berbeda di bandingkan dengan tulang panjang. Tulang alveolar merupakan tulang pada rahang yang terdiri atas alveoli-alveoli sebagai tempat gigi geligi. Tulang alveolar terdiri dari tulang kompak *outer cortical plates* (pada daerah bukal, lingual dan palatal), tulang *spongiosa*, dan *bone lining* (perlekatan dengan ligamen periodontal).<sup>1</sup>

*Remodeling* tulang merupakan proses yang berkesinambungan antara pembentukan tulang yang diperankan oleh sel osteoblas serta resorpsi tulang yang diperankan oleh sel osteoklas. Differensiasi dan aktivasi osteoklas salah satunya di perankan oleh RANKL yang merupakan anggota dari *Tumor Necrosis Factor* (TNF). RANKL akan berikatan dengan *Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B* (RANK) untuk menstimulasi differensiasi dan aktivasi osteoklas.<sup>2</sup>

Gangguan pada signaling RANKL-RANK dapat mengganggu proses

*remodeling* tulang, dan dapat berkaitan dengan mekanisme *remodeling* tulang alveolar pada pergerakan gigi secara ortodonsi serta penyakit periodontal. Artikel ini membahas mekanisme molekular mengenai peran RANKL pada proses *osteoclastogenesis*, sehingga di masa yang akan datang dapat dikembangkan penatalaksanaan penyakit (obat-obatan) yang berkaitan dengan proses *osteoclastogenesis*.

## RANKL

RANKL merupakan protein transmembran homotrimerik tipe II yang diekspresikan sebagai protein sekresi dan mengelilingi membran, berasal dari pembelahan proteolitik atau *alternative splicing*.<sup>3</sup> Pembelahan proteolitik RANKL membutuhkan adanya ADAM (*a disintegrin and metalloprotease domain*) dan *matrix metalloproteinase*.<sup>4,5</sup> Gen RANKL mengkode molekul *tumor necrosis factor* (TNF) *superfamily* pada asam amino 316 (38 kDa) dan tiga subunit RANKL bergabung membentuk molekul trimerik fungsional. RANKL trimerik dibuat sebagai molekul membran dan

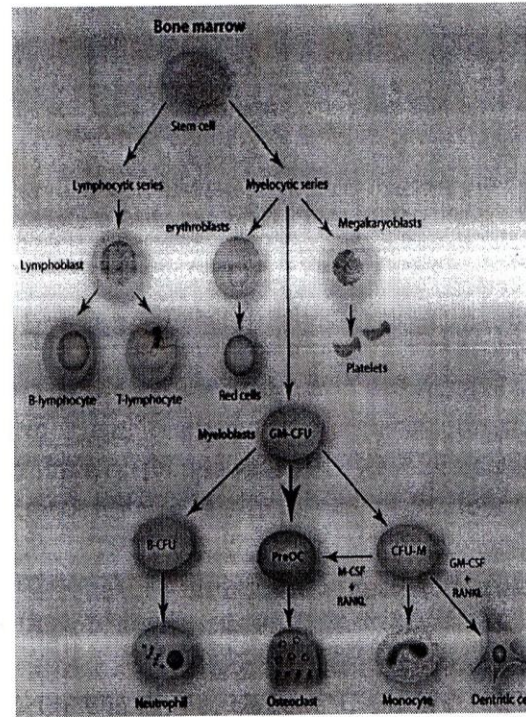


dapat dikeluarkan dari permukaan sel sebagai *soluble homotrimeric molecules*. Meskipun *soluble RANKL* dan yang mengelilingi membran memiliki fungsi biologis yang berbeda, namun kedua RANKL ini dapat berfungsi sebagai ligan agonis yang poten untuk proses *osteoclastogenesis*.<sup>6</sup>

Ekspresi RANKL distimulasi pada osteoblas/sel stromal melalui beberapa faktor yang diketahui untuk menstimulasi pembentukan dan aktivitas osteoklas. RANKL banyak tereksresi pada kelenjar limfe, timus dan paru, serta terdapat pada beberapa jaringan termasuk limpa dan sumsum tulang, namun dalam tingkatan yang rendah.<sup>7</sup> RANKL menstimulasi pengeluaran progenitor immatur menuju sistem sirkulasi. Selanjutnya, RANKL menginduksi aktivasi osteoklas serta meregulasi rekrutmen progenitor sebagai bagian dari proses homeostasis dan pertahanan host, serta menghubungkan proses remodeling tulang dengan regulasi hematopoiesis.<sup>8</sup>

### Osteoklas

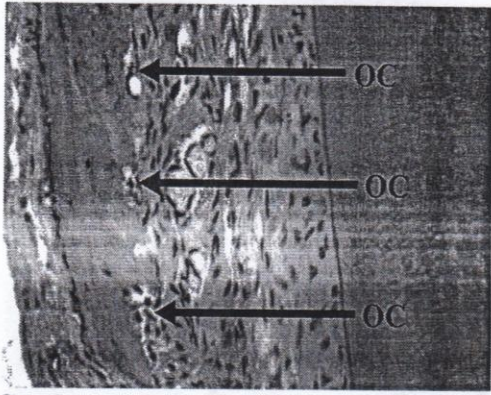
Osteoklas berasal dari *hematopoietic stem cells* (HSC) dan melewati serangkaian tahapan differensiasi menghasilkan sel multinukleus dan meresorpsi tulang. Osteoklas berasal dari *myeloid stem cell* yang selanjutnya akan berdiferensiasi menjadi megakariosit, granulosit, monosit/makrofag dan osteoklas (Gambar 1).<sup>9</sup> Osteoklas berasal dari penggabungan *mononuclear promonocytic precursors* dari *monocyte-macrophage lineage* yang terdapat pada sumsum tulang dan sistem sirkulasi. Sel sel *mononuclear monocyte-macrophage precursor* terdapat pada beberapa jaringan, namun hanya sel sel *monocyte-macrophage precursor* yang terdapat pada sumsum tulang, yang akan berdiferensiasi menjadi osteoklas.<sup>10,11</sup>



**Gambar 1. Hematopoietic stem cell.** Stem cell akan berkembang menjadi sel *myeloid* yang selanjutnya dapat berdiferensiasi menjadi megakariosit, granulosit, monosit/makrofag dan osteoklas.<sup>9</sup>

Osteoklas merupakan sel multinukleus yang berperan pada resorpsi tulang (Gambar 2). Osteoklas dapat meresorpsi daerah cekungan dengan melekat pada permukaan tulang, mensekresi proton untuk memecah fase mineral dan enzim proteolitik (terutama *cathepsin K*), serta untuk mendegradasi matriks kolagen. Osteoklas yang matur mengekspresikan reseptor reseptor untuk *calcitonin*, yang merupakan hormon penghambat serta prostaglandin, namun tidak secara langsung bertanggung jawab terhadap beberapa hormon atau *growth factor* yang lain.<sup>11</sup>





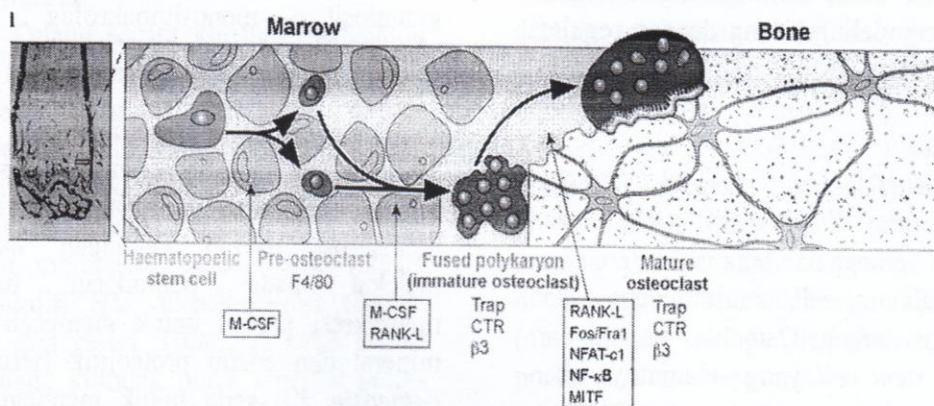
**Gambar 2.** Gambaran histologis osteoklas (OC) pada tulang alveolar model tikus dengan pergerakan gigi secara ortodonsi. Pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE), Perbesaran 400X.

**Osteoclastogenesis**

*Osteoclastogenesis* berawal ketika *hematopoietic stem cell* memproduksi sel-sel mononuklear, yang akan berkembang menjadi preosteoklas dan menuju sistem pembuluh darah. *Osteoclastogenesis*

membutuhkan adanya sel-sel stromal dan osteoblas pada sumsum tulang.<sup>12</sup> Sel prekursor keluar dari sirkulasi perifer dan bergabung satu sama lainnya membentuk *multinucleated immature osteoclast*. Penggabungan sel-sel mononuklear menjadi polikarion (osteoklas imatur) memerlukan peranan *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) serta RANKL, yang merupakan *TNF family* (Gambar 3).<sup>13</sup>

Osteoklas matur diregulasi oleh RANKL serta berperan pada proses resorpsi tulang melalui perlekatan di sekeliling matriks tulang, yang menghasilkan *microcompartment* diantara *ruffled basal border* dan permukaan tulang. Ion H<sup>+</sup> dipompa menuju *compartment* oleh osteoklas untuk melarutkan komponen mineral yang diikuti dengan degradase protease matriks organik.<sup>13</sup>



**Gambar 3. Osteoclast lineage.** Osteoklas berasal dari prekursor hematopoetik di sumsum tulang, limpa atau hati. Proliferasi sel sel mononuklear dari sel prekursor membutuhkan M-CSF. *Blood-borne preosteoclasts* memasuki sistem sirkulasi dan mengalami resorpsi. Selanjutnya bergabung dengan polikarion (osteoklas imatur) melalui M-CSF dan RANKL.<sup>13</sup>

**Pembahasan**

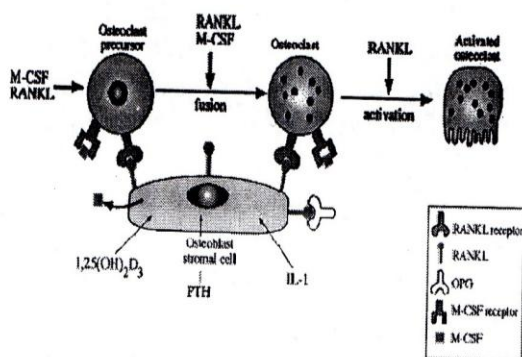
RANKL dan reseptor RANK berperan pada pembentukan dan fungsi dari osteoklas (Gambar 4). RANKL di produksi oleh sel-sel stromal sumsum tulang serta membran yang mengelilingi osteoblas. Osteoprotegerin (OPG) merupakan membran yang mengelilingi dan mensekresi protein yang melekat pada RANKL untuk menghambat perannya terhadap reseptor RANK.<sup>14</sup>

Differensiasi osteoklas terdiri atas tiga tahap, yaitu differensiasi awal ketika *hematopoietic stem cell* berproliferasi menjadi makrofag, kemudian berlanjut menuju tahap prekursor osteoklas awal, dan tahap terakhir ketika terjadi penggabungan osteoklas.<sup>16</sup> Jalur signaling antara RANKL/RANK pada pembentukan osteoklas yaitu, setelah RANKL mengikat RANK, terjadi ikatan dengan *tumor necrosis factor receptor associated factors*



(TRAFs) menuju daerah tertentu melalui domain sitoplasmik dari RANK. Seluruh TRAF2, TRAF5, dan TRAF6 menempel pada RANK, namun hanya TRAF6 yang berperan penting terhadap osteoklas.<sup>8</sup>

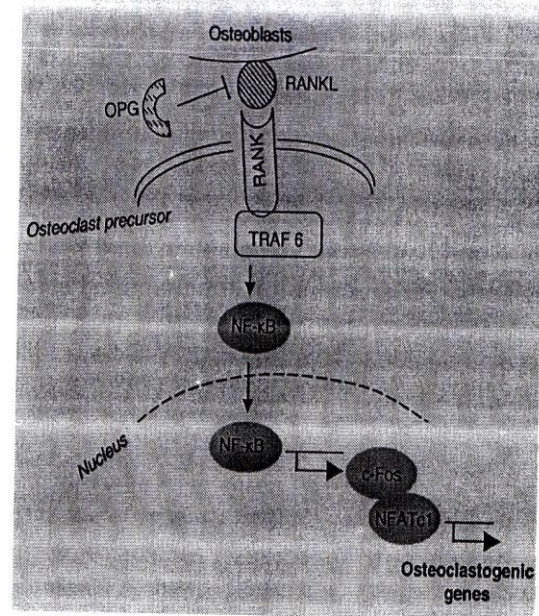
Sedikitnya terdapat tujuh jalur signaling yang diaktivasi oleh *RANK-mediated protein kinase signaling*, keempat diantaranya secara langsung memediasi *osteoclastogenesis* (*inhibitor nuclear factor-kappaB (NF-κB) kinase/NF-κB, c-Jun amino-terminal kinase/activator protein-1, c-myc, dan calcineurin/nuclear factor of activated T cells [NFAT]c1*) dan memediasi aktivasi osteoklas (*src, MKK6/p38/MITF*), serta kelangsungan hidup osteoklas (*src* dan *extracellular signal-regulated kinase*) (Gambar 5).<sup>8</sup>



**Gambar 4. Peran receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ -B ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), dan M-CSF pada regulasi maturasi dan fungsi osteoklas oleh osteoblas/stromal cells.** RANKL berperan baik sebagai *transmembrane receptor* maupun sebagai bentuk yang mudah larut. RANKL secara langsung meregulasi diferensiasi osteoklas. OPG berperan sebagai inhibitor *osteoclastogenesis* yang bersaing dengan RANKL pada reseptor membran.<sup>15</sup>

Multinukleasi merupakan tahap yang penting pada diferensiasi osteoklas, oleh karena makrofag mononukleus tidak dapat meresorpsi secara efisien. Osteoklas multinukleus terbentuk melalui penggabungan antara RANK dengan prekursor mononukleus setelah berkontak

dengan sel yang mengekspresikan RANKL. Penggabungan yang di perantari oleh *Chemokine* akan menambah ukuran osteoklas, dan juga mengirimkan sinyal RANKL menuju nukleus lainnya dan kemudian membentuk sel multinukleasi.<sup>9</sup>



**Gambar 5. Jalur signaling pada proses osteoclastogenesis yang normal.** Pada kondisi fisiologis, RANKL yang diproduksi oleh osteoblas terikat pada RANK yang terdapat pada permukaan prekursor osteoklas dan merekrut protein adaptor TRAF6, mengakibatkan aktivasi NF- $\kappa$ B serta translokasi nukleus. NF- $\kappa$ B meningkatkan ekspresi c-Fos dan c-Fos berinteraksi dengan NFATc1 untuk memicu transkripsi gen *osteoclastogenic*. OPG menghambat proses inisiasi melalui ikatan dengan RANKL.<sup>8</sup>

Tahap akhir osteoklas multinukleus yang matur dalam meresorpsi tulang yaitu polarisasi membran sel dengan dua struktur polarisasi. Struktur tersebut adalah *ruffled membrane* yang merupakan organel bervili pada osteoklas yang meresorpsi; serta struktur *actin ring-like*, yang akan melindungi lingkungan mikro yang mengalami resorpsi dari ruang ekstraseluler yang lain.<sup>9</sup>

Resorpsi tulang diregulasi oleh hormon paratiroid (PTH), hormon sistemik



yang lain, *growth factor*, serta sitokin pro inflamasi seperti TNF $\alpha$ , *interleukin 1 $\beta$*  (IL1  $\beta$ ), dan *interleukin 6* (IL6).<sup>13</sup> *Remodeling* tulang alveolar pada pergerakan gigi secara ortodonsi menunjukkan peningkatan ekspresi TNF $\alpha$  dan IL1  $\beta$  pada daerah tekanan dan tarikan di ligamen periodontal. Peningkatan ekspresi TNF $\alpha$  dan IL1  $\beta$  tersebut diikuti dengan peningkatan ekspresi RANKL di daerah tekanan dan tarikan di ligamen periodontal.<sup>17,18</sup>

Sitokin pro inflamasi (TNF $\alpha$ , IL1  $\beta$ , dan IL6) berperan dalam menstimulasi resorpsi tulang melalui kemampuannya dalam proses upregulasi ekspresi RANKL oleh osteoblas/sel stromal.<sup>15</sup> TNF $\alpha$  bertindak melalui penambahan *tumor necrosis factor receptor 1* (TNFR1) pada RANKL yang menginduksi osteoklastogenesis serta menyebabkan pembentukan osteoklas *in vitro* oleh RANKL melalui aktivasi jalur *nuclear factor-kappaB* (NF- $\kappa$ B) dan *c-Jun NH2-terminal kinase* (JNK).<sup>19</sup> IL1 juga merupakan stimulator yang penting pada pembentukan osteoklas dan resorpsi tulang. Seperti TNF $\alpha$ , IL1 melalui reseptornya (IL1R), mengawali sinyal *cascade* melalui jalur NF- $\kappa$ B.<sup>20</sup>

#### Daftar Pustaka

- 1) Nanci A dan Bosshardt DD. *Structure of Periodontal Tissues in Health and Disease. Periodontology 2000*. 2006; 40: 11-28.
- 2) Matsuo K dan Irie N. *Osteoclast-osteoblast Communication*. Archives of Biochemistry and Biophysics. 2008; 473: 201-209.
- 3) Ikeda T, Kasai M, Utsuyama M, Hirokawa K. *Determination of Three Isoforms of The Receptor Activator of Nuclear Factor KappaB Ligand and their Differential Expression in Bone and Thymus*. Endocrinology 2001, 142:1419-1426.
- 4) Hikita A, Yana I, Wakeyama H, Nakamura M, Kadono Y, Oshima Y, Nakamura K, Seiki M, dan Tanaka S. *Negative Regulation of Osteoclastogenesis by Ectodomain Shedding of Receptor Activator of NF-kappa B Ligand*. The Journal of Biological Chemistry 2006, 281: 36846-36855.
- 5) Lynch CC, Hikosaka A, Acuff HB, Martin MD, Kawai N, Singh RK, Vargo-Gogola TC, Begtrup JL, Peterson TE, Fingleton B. *MMP-7 Promotes Prostate Cancer-Induced Osteolysis Via The Solubilization of RANKL*. Cancer Cell 2005, 7:485-496.
- 6) Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T. *Osteoprotegerin Ligand is A Cytokine that Regulates Osteoclast Differentiation and Activation*. Cell 1998;93:165-76.
- 7) Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. *RANKL-RANK Signaling in Osteoclastogenesis and Bone Disease*. Trends in Molecular Medicine 2006, 12:17-25.
- 8) Boyce BF dan Xing L. 2007. *Biology of RANK, RANKL, and Osteoprotegerin*. Arthritis Research & Therapy 2007, 9(Suppl 1):S1.
- 9) Yavropoulou MP dan Yovos JG. *Osteoclastogenesis-Current Knowledge and Future Perspectives*. Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions 2008; 8(3):204-216.
- 10) Clarke B. *Normal Bone Anatomy and Physiology*. Clinical Journal of The American Society of Nephrology 2008, 3: S131-S139.
- 11) Arnett TR. *Bone Structure and Bone Remodelling*. Department of Anatomy and Development Biology : University College London. 2011.
- 12) Teitelbaum SL dan Ross FP. *Genetic Regulation of Osteoclast Development and Function*. Nature Reviews Genetics 2003, 4: 638-649.
- 13) Robling Ag, Castillo AB, dan Turner CH. *Biomechanical and Molecular Regulation of Bone Remodelling*.



- Annual Review of Biomedical Engineering. 2006, 8:455-98.
- 14) Cohen MM. *The New Bone Biology: Pathologic, Molecular, Clinical Correlates*. American Journal of Medical Genetics Part A. 2006, 140: 2646-2706.
  - 15) Meikle MC. *The Tissue, Cellular, and Molecular Regulation of Orthodontic Tooth Movement: 100 Years after Carl Sandstedt*. European Journal of Orthodontics. 2006, 28 221-240.
  - 16) Soysa NS, Alles N, Aoki K dan Ohya K. *Osteoclast formation and differentiation: An overview*. Journal of Medical and Dental Sciences 2012, 59: 65-74.
  - 17) Hikmah N. *Hubungan antara Jumlah Osteoklas dan Ekspresi RANKL Tulang Alveolar pada Model Tikus Diabetes yang diinduksi Streptozotocin dengan Aplikasi Gaya Ortodonsi*. [Tesis]. Universitas Brawijaya. 2014.
  - 18) Shita AMP. *Pengaruh Gaya Ortodonsi terhadap Ekspresi Interleukin 1B dan Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Tulang Alveolar pada Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin*. [Tesis]. Universitas Brawijaya. 2014.
  - 19) Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Morinaga T, Higashio K, Martin TJ, dan Suda T. *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Stimulates Osteoclast Differentiation by A Mechanism Independent of The ODF/RANKL-RANK Interaction*. The Journal of Experimental Medicine 2000, 191: 275-86.
  - 20) Yao Z, Xing L, Qin C, Schwarz EM, dan Boyce BF. *Osteoclast Precursor Interaction with Bone Matrix Induces Osteoclast Formation Directly by An Interleukin-1-Mediated Autocrine Mechanism*. The Journal of Biological Chemistry 2008, 283: 9917-24.