

PROCEEDING

PERIOS 3

**The 3rd Periodontic
Seminar**

**COSMETIC and
FUNCTIONAL in
MODERN
PERIODONTIC**

Surabaya, 21–22 Juli 2017



**DEPARTEMEN PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BEKERJASAMA DENGAN
IKATAN PERIODONSIA INDONESIA (IPERI) SURABAYA**

THE ROLE OF ANGIOGENESIS IN PERIODONTAL LIGAMENT DURING ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT

PERAN ANGIOGENESIS PADA LIGAMEN PERIODONTAL SELAMA PERGERAKAN GIGI ORTODONTI

Herniyati

(Bagian Ortodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember)

ABSTRACT

Induction of orthodontic mechanical force is characterized by remodeling changes in the periodontal ligament and alveolar bone. Orthodontic tooth movement gives a different effect on the two opposite sides, namely the compression area and tension area. Bone resorption is dominant in the compression area, whereas bone formation is dominant in the tension area. Compressive force causes the occlusion of blood vessels and reduces blood supply to the periodontal ligament and alveolar bone, which causes local hypoxia. Hypoxia affects the energy levels of cells by reducing the activity of the glycolytic and ATP production. Hypoxia induces the formation of an active transcription factor HIF-1 and activates the gene that codes for VEGF. Angiogenesis is the growth of blood vessels from existing blood vessels, and VEGF is known as one of the most important mitogens that induces angiogenesis. In the compression area angiogenesis leads to the recruitment of osteoclast precursors to bone resorption close to the surface. Active osteoclasts will cause bone resorption and will further cause orthodontic tooth movement. In the tension area fibroblasts and osteoblasts express VEGF stimulating angiogenesis, which is an important process in the formation of new bone. Thus angiogenesis is an important process in bone remodeling and orthodontic tooth movement.

Keywords: *Angiogenesis, Orthodontic Tooth Movement, VEGF, Alveolar Bone Remodeling.*

ABSTRAK

Induksi kekuatan mekanis ortodonti ditandai dengan perubahan remodeling ligamen periodontal dan tulang alveolar. Pergerakan gigi ortodonti memberikan efek yang berbeda pada dua sisi berlawanan, yaitu sisi tekanan dan sisi tarikan. Resorpsi tulang dominan terjadi di sisi tekanan, sedangkan pembentukan tulang dominan di sisi tarikan. Gaya tekan menyebabkan oklusi pembuluh darah dan menurunkan suplai darah pada ligamen periodontal dan tulang alveolar, yang menyebabkan terjadinya hipoksia lokal. Hipoksia mempengaruhi tingkat energi sel dengan mengurangi aktivitas glikolitik dan produksi ATP. Hipoksia menginduksi pembentukan faktor transkripsi aktif HIF-1 dan mengaktifkan gen yang mengkode VEGF. Angiogenesis adalah pertumbuhan pembuluh darah dari pembuluh darah yang ada, dan VEGF dikenal sebagai salah satu mitogen yang paling penting yang menginduksi angiogenesis. Pada daerah tekanan angiogenesis menambah perekrutan prekursor osteoklas ke tulang permukaan dekat dengan daerah resorpsi. Osteoklas yang aktif akan mengakibatkan resorpsi tulang dan selanjutnya akan menyebabkan pergerakan gigi ortodonti. Pada daerah tarikan fibroblas dan osteoblas mengekspresikan VEGF, yang merangsang angiogenesis, merupakan proses penting dalam pembentukan tulang baru. Dengan demikian angiogenesis merupakan proses penting dalam remodeling tulang dan pergerakan gigi ortodonti.

Kata kunci: *Angiogenesis, Pergerakan Gigi Ortodonti, VEGF, Remodeling Tulang Alveolar.*

Korespondensi: Herniyati, Tel: +081358681200; e-mail : heryn_is@yahoo.com Alamat : Bagian Ortodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember - Jl. Kalimantan 37, Jember- 68121, Jawa Timur- Indonesia

PENDAHULUAN

Respon awal dari jaringan periodontal yang mengalami tekanan atau tarikan secara mekanis adalah pelepasan neuropeptida vasoaktif, pembuluh darah merespon dengan peningkatan permeabilitas dan ekstrasvasasi leukosit ke jaringan interstisial dan aktivasi berbagai sel osteogenik

1. Sebagai akibatnya terjadi remodeling tulang yang memfasilitasi pergerakan gigi ortodonti. Namun kekuatan ortodonti tidak hanya memiliki efek seluler tetapi juga menginduksi perubahan vaskular. Pada pergerakan gigi ortodonti aplikasi kekuatan ortodonti menyebabkan oklusi pembuluh darah sehingga terjadi hipoksia yang memicu terjadinya *angiogenesis* ².

Vascular endothelial growth factor (VEGF) adalah mediator untuk *angiogenesis*, yang memiliki berbagai macam fungsi biologis seperti permeabilitas vaskular dan migrasi monosit pada manusia serta terlibat dalam resorpsi dan pembentukan tulang. VEGF memainkan peran yang sangat penting dalam remodelling periodontal selama gerakan gigi ortodonti dengan bertindak langsung pada resorpsi pembentukan tulang dan *angiogenesis* ¹.

Tujuan penulisan ini adalah untuk menjelaskan peran *angiogenesis* yang terjadi dalam ligamen periodontal pada proses remodeling tulang alveolar dan pergerakan gigi ortodonti.

Tekanan ortodonti dan terjadinya hipoksia

Induksi kekuatan mekanis ditandai dengan perubahan remodeling ligamen periodontal dan tulang alveolar. Hasil pergerakan gigi ortodonti memberikan efek yang berbeda pada dua sisi berlawanan, yaitu sisi tekanan dan sisi tarikan. Resorpsi tulang dominan terjadi di sisi tekanan, sedangkan pembentukan tulang dominan terjadi di sisi tarikan ³. Ligamen periodontal adalah struktur yang banyak mengandung kolagen yang berperan sebagai fungsi mendukung dengan melekatkan gigi ke tulang alveolar sekitarnya dan fungsi menyerap tekanan terhadap kekuatan mekanis pergerakan gigi ortodonti ⁴. Pada ligamen periodontal juga terdapat pembuluh darah kapiler yang berfungsi untuk menyalurkan zat-zat penting ke jaringan tubuh ⁵.

Penerapan kekuatan ortodonti menyebabkan oklusi pembuluh darah yang secara alami menurunkan suplai darah pada ligamen periodontal dan tulang alveolar, yang mengarah ke hipoksia lokal ⁶. Pada kondisi hipoksia terjadi kekurangan oksigen dalam jaringan karena tekanan parsial oksigen berkurang melampaui tingkat fisiologis ⁷, dan mempengaruhi tingkat energi sel dengan mengurangi aktivitas glikolitik dan produksi *Adenosin Tri Phosphat* ². Menurut Passarella, tekanan ortodonti menyebabkan kerusakan pembuluh darah dan gangguan jaringan sekitarnya, kemudian aliran darah dan perubahan jaringan periodontal dapat beradaptasi dengan gaya tekan. Perubahan metabolik dapat terjadi pada sel-sel dari ligamen periodontal akibat hipoksia dan penurunan tingkat nutrisi. Pada kondisi hipoksia, sel akan bergantung pada glikolisis anaerobik. Banyak enzim yang

terlibat dalam metabolisme anaerob bisa menjadi penanda potensial. *Laktat dehidrogenase* adalah contoh molekul yang terakumulasi selama metabolisme anaerobik ⁸. Sel yang beradaptasi melalui perubahan metabolik akan terus hidup dan sel yang tidak bisa beradaptasi dengan kondisi iskemik akan mati ⁶. Sel mati akan mengalami lisis dan melepaskan semua isinya ke lingkungan dan kemudian menyebabkan pengaktifan proses peradangan lokal ⁹.

Hipoksia menginduksi angiogenesis

Penurunan konsentrasi oksigen pada hipoksia mengaktifasi transkripsi banyak gen yang terlibat dalam invasi sel, *angiogenesis*, metabolisme anaerobik dan siklus sel melalui aktivasi *Hypoxia-inducible factor* (HIF)1 α . Aktivasi HIF1 α akan mempengaruhi *angiogenesis* melalui aktivasi transkripsi gen VEGF ¹⁰. HIF1 α (*inducible*) dan β (*ubiquitous*) merupakan heterodimer dari faktor transkripsi HIF-1 ¹¹. Pada kondisi hipoksia, HIF-1 α stabil dan translokasi ke nukleus. Dalam inti, HIF-1 α mengikat mitra dimerisasi nya, HIF-1 β , dan merangsang ekspresi gen target, seperti VEGF ¹², yang dapat mempromosikan *angiogenesis*, merangsang proliferasi sel, dan mampu mencegah kematian sel ². Gen VEGF mengandung satu HIF-1 *binding site* pada daerah regulatornya yang merupakan tempat penempelan HIF-1 untuk menginisiasi proses transkripsi VEGF ¹³.

VEGF adalah protein sinyal yang diproduksi oleh sel yang merangsang *vasculogenesis* dan *angiogenesis* dan membantu pembentukan pembuluh darah baru. VEGF mengatur pembentukan pembuluh darah baru melalui reseptor VEGF (VEGFRs) dan telah dilaporkan menjadi faktor kunci dalam *angiogenesis* pada periodontal selama pergerakan gigi ¹⁴. Hasil penelitian menunjukkan bahwa VEGF merupakan stimulator yang kuat untuk hipoksia baik *in vitro* maupun *in vivo* dan sudah dibuktikan bahwa pada kondisi hipoksia ekspresi VEGF di mediasi oleh HIF1 α . VEGF yang merupakan regulator utama *angiogenesis*, menyebabkan sel-sel endotel melepaskan diri dari pembuluh darah dan bermigrasi ke stroma disekitarnya, dan hipoksia adalah regulator utama ekspresi VEGF ¹⁵.

Angiogenesis adalah proses fisiologis dimana pembuluh darah baru terbentuk dari pembuluh yang sudah ada sebelumnya ¹⁶. Proses *angiogenesis* dimulai dari munculnya

sistem vaskular darah (*vasculogenesis*) yang merupakan salah satu peristiwa paling awal dalam embriogenesis. Selama perkembangan embrio, sel-sel mesoderm berdiferensiasi menjadi hemangioblas, progenitor dari sel hematopoietik dan sel endotel sehingga menimbulkan terjadinya pembuluh darah. Selanjutnya hemangioblas berdiferensiasi lebih lanjut, menghasilkan angioblas, yang kemudian membentuk pulau darah. Penggabungan dari pulau darah menghasilkan pleksus pembuluh darah utama yang terdiri dari kapiler halus yang dibentuk oleh sel endotel. Tahap *vasculogenesis* selesai bersama-sama dengan pembentukan pleksus pembuluh darah utama, kemudian dilanjutkan dengan *angiogenesis* yaitu ketika pembuluh darah baru terbentuk dari pembuluh darah yang sudah ada. Pada tahap *angiogenesis*, pleksus pembuluh darah utama memperluas dengan membentuk cabang kapiler yang kemudian mengalami perubahan menjadi jaringan pembuluh darah yang sempurna¹⁷.

Angiogenesis terjadi melalui beberapa tahap. Pertama, sinyal biologis yang dikenal sebagai faktor pertumbuhan angiogenik memungkinkan reseptor pada sel endotel hadir pada pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya. Kedua, sel endotel yang diaktivasi mulai melepaskan enzim yang disebut protease yang menghancurkan membran basal untuk memungkinkan sel endotel keluar dari dinding pembuluh darah induknya. Sel endotel kemudian berproliferasi membentuk *sprouting* atau kecambah yang menghubungkan pembuluh-pembuluh didekatnya. Seiring dengan *sprouting* menuju sumber stimulus angiogenik, sel endotel bermigrasi bersamaan, menggunakan molekul adhesi yang disebut *integrin*. *Sprouting* ini kemudian membentuk *loop* untuk menjadi lumen pembuluh darah yang penuh dengan sel-sel bermigrasi ke lokasi *angiogenesis*¹⁸. *Matriks metaloproteinase* (MMPs) merupakan enzim yang penting untuk angiogenesis karena perannya pada degradasi membran basal vaskular, yang menyebabkan migrasi sel endotel² dan selama pergerakan gigi MMP-2 dihasilkan di daerah tekanan pada ligamen periodontal¹⁹.

Peran *angiogenesis* pada proses remodeling tulang dan pergerakan gigi ortodonti

Pergerakan gigi ortodonti ditandai dengan perubahan remodeling pada gigi dan jaringan

sekitar gigi, termasuk pulpa gigi, ligamen periodontal, tulang alveolar, dan gingiva. Jaringan ini, bila terkena tekanan mekanis dengan berbagai derajat, frekuensi dan durasi, akan menyebabkan perubahan makroskopik dan mikroskopik yang cepat. Aktivasi sistem vaskular pada ligamen periodontal yang tertekan merupakan proses yang sangat diperlukan dalam remodeling periodontal selama gerakan ortodonti¹.

VEGF yang diekspresikan pada fibroblas dan osteoblas merupakan regulator utama *angiogenesis*²⁰, yang menginduksi migrasi dan proliferasi sel endotel, dan merupakan proses penting dalam pembentukan tulang baru²¹. VEGF terlibat dalam neoformasi jaringan yang sangat berkorelasi dengan adanya pembuluh darah. Selama gerakan gigi ortodonti, gaya tekan menginduksi *angiogenesis* ligamen periodontal bersamaan dengan peran mediator VEGF²². VEGF menunjukkan fungsi ganda dalam pertumbuhan tulang yaitu untuk merekrut suplai darah baru yang diperlukan untuk pembentukan tulang dan membantu diferensiasi sel progenitor tulang²³.

Gaya tekan yang kontinu meningkatkan produksi VEGF dan aktivitas angiogenik pada sel ligamen periodontal, yang menyebabkan remodeling periodontal selama gerakan gigi ortodonti²². Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah osteoklas mengalami peningkatan disebabkan karena VEGF setelah penerapan kekuatan mekanis pada tikus. Hal ini menunjukkan bahwa VEGF, sangat diekspresikan oleh rangsangan mekanis dan meningkatkan jumlah pembuluh darah baru²⁴. Osteoklas aktif akan menyebabkan resorpsi tulang sehingga terjadi pergerakan gigi ortodonti²⁵. Hipoksia menstimulasi resorpsi tulang dengan mempromosikan diferensiasi osteoklastik sel-sel prekursor hematopoietik dan aktivitas penyerapan-tulang oleh osteoklas. Selain aktivitas dari sel prekursor osteoklas, hipoksia meningkatkan diferensiasi osteoklas secara tidak langsung dengan meningkatkan sekresi VEGF dan *insulin-like growth factor* (IGF) 2, masing-masing oleh osteoblas dan sel *non-osteoklastik* sumsum tulang²⁶.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa setelah 24 jam aplikasi kekuatan, pembuluh darah di sisi tarikan akar melebar, sedangkan pembuluh darah di sisi tekanan, terutama di atas pusat rotasi akar, menunjukkan oklusi parsial atau lengkap.

Kemudian setelah aplikasi kekuatan selama 72 jam menunjukkan vaskularisasi ligamen periodontal masih tertekan di daerah tekanan, dan tidak ada resorpsi tulang yang aktif dapat diamati. Setelah tujuh hari dari aplikasi kekuatan, terjadi pembentukan tulang baru di seluruh daerah tarikan, meskipun semua pembuluh darah melebar².

KESIMPULAN

Angiogenesis berperan pada resorpsi dan pembentukan tulang dalam ligamen periodontal, merupakan proses penting pada proses remodeling tulang dan memfasilitasi pergerakan gigi ortodonti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cordasco G, Mili A, Nigrone V, *et al.* Changes in vascular system during experimental tooth movement. *IJAE* 2010; 115, 1/2 (Supplement), 42.
2. Niklas A, Proff P, Gosau M., and Römer P. 2012. The Role of Hypoxia in Orthodontic Tooth Movement. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012; 2012, Article ID 201689: 4 pages.
3. Cattaneo PMM and Melsen DB. The finite element method: a tool to study orthodontic tooth movement. *J. Dent. Res* 2005; 84: 428–433.
4. Park HJ, Baek KH, Lee HL, *et al.* Hypoxia Inducible Factor-1 α Directly Induces the Expression of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand in Periodontal Ligament Fibroblasts. *Molecules and Cells* 2011; 31(6): 573-578.
5. Pearce CE. Buku Anatomi dan Fisiologi untuk paramedis. Alih bahasa Sri Yunani Handoyo. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 2010. Hal. 102-120.
6. Kitase MY, Yokozeki S, Fujihara T, *et al.* Analysis of gene expression profiles in human periodontal ligament cells under hypoxia: the protective effect of CC chemokine ligand 2 to oxygen shortage. *Arch. Oral Biol* 2009; 54: 618-624.
7. Greijer AE and Van DWE. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. *Journal of Clinical Pathology* 2004; 57(10): 1009-1014.
8. Passarella S, de Bari L, Valenti D, *et al.* Mitochondria and l-lactate metabolism. *FEBS Letters* 2008; 582 (25-26) : 3569-3576.
9. Ariffin SHZ, Yamamoto Z, Abidin IZZ *et al.* Cellular and Molecular Changes in Orthodontic Tooth Movement. *The Scientific World JOURNAL* 2011; 11: 1788-1803.
10. Cao D, Hou M, Guan YS, *et al.* Expression of HIF-1 alpha and VEGF in Colorectal Cancer: Association with Clinical Outcomes and Prognostic Implications. *BMC Cancer* 2009; 9: 432.
11. Loboda A, Jozkovicz A, and Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors-similar but not identical. *Mol Cells* 2010;29: 435-442.
12. Knowles HJ and Athanasou NA. Hypoxia-inducible factor is expressed in giant cell tumour of bone and mediates paracrine effects of hypoxia on monocyte-osteoclast differentiation via induction of VEGF. *J. Pathol* 2008; 215: 56-66.
13. Yoshimura H, Dhar DK, Kohno H, *et al.* Prognostic Impact of Hypoxia-Inducible Factors 1 alpha in Colorectal Cancer Patients: Correlation with Tumor Angiogenesis and Cyclooxygenase-2 Expression. *Clinical Cancer Research* 2004; 10(24): 8554-8560.
14. Rabie AM, Shum L, and Chayanupatkul A. VEGF and bone formation in the glenoid fossa during forward mandibular positioning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002; 122: 202-209.
15. Krock BL, Skuli N, and Simon MC. Hypoxia-Induced Angiogenesis. *Genes Cancer* 2011 ; 2(12): 1117-1133.
16. Birbrair A, Zhang T, Wang Zmin, *et al.* Pericytes at the intersection between tissue regeneration and pathology. *Clinical Science* 2015; 128 (2): 81-93.
17. Coultas L, Chawengsaksophak K, and Rossant. Review Article Endothelial cells and VEGF in vascular development. *J. Nature* 2005; 438: 937-945.
18. Burri PH, Hlushchuk R, Djonov V. Intussusceptive angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance. *Dev Dyn* 2004; 231 (3): 474-88.
19. Watanabe T, Yasue A, Fujihara S, and Tanaka E. PERIOSTIN regulates MMP-2 expression via the α v β 3 integrin/ERK pathway in human

- periodontal ligament cells. *Archives of Oral Biology* 2012; 57(1): 52-59.
23. Kaku M, Motokawa M, Tohma Y, et al. VEGF and M-CSF levels in periodontal tissue during tooth movement. *Biomedical Research*. 2008; 29(4): 181-187.
 24. Dai J and Rabie ABM. VEGF: An essential mediator of both angiogenesis and endochondral ossification. *J Dent Res* 2007; 86: 937-950.
 25. Miyagawa A, Chiba M, Hayashi H, and Igarashi K. Compressive force induces VEGF production in periodontal tissues. *J Dent Res* 2009; 88: 752-56.
 26. Naik S, Bhosale V, Moghe A, et al. Levels of Vascular Endothelial Growth factor in human gingival crevicular fluid during initial tooth movement. *International Journal of Contemporary Orthodontics* 2007; 1(1): 1- 6.
 27. Kawata T, Kohno S, Kaku M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor on neovascularization during experimental tooth movement by magnets. *Biomedical Research* 2011; 22: 249-54.
 28. Krishnan V and Davidovitch Z, 2006. Cellular, Molecular and Tissue-Level Reaction to Orthodontics Force, *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 129: 1-32.
 29. Fukuoka H, Aoyama M, Miyazawa K, et al. Hypoxic stress enhances osteoclast differentiation via increasing IGF2 production by non-osteoclastic cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2005; 328: 885-894.