

MIKCI

MAJALAH ILMU KEDOKTERAN GIGI

Volume 1, Nomor 1, APRIL 2017

<input type="checkbox"/>	PERBEDAAN KADAR OSTEOCALCIN ANTARA BCS DAN β-TCP PADA TERAPI POKET INFRABONI	1 - 5
	Yenny Yokung Yong, Kwartarini Murdiastuti, dan Dahlia Herawati	
<input type="checkbox"/>	PENGARUH LAMA AKTIVASI PLATELET RICH PLASMA DENGAN KOLAGEN TERHADAP KADAR FIBROBLAST GROWTH FACTOR-2 CAIRAN SULKUS GINGIVA	6 - 11
	Adisty Restu Poetri, Kwartarini Murdiastuti, dan Sudibyo	
<input type="checkbox"/>	PERBEDAAN KADAR OSTEOPONTIN CAIRAN SULKUS GINGIVA ANTARA PENAMBAHAN PLATELET RICH PLASMA-KOLAGEN DENGAN GEL PLATELET RICH PLASMA PADA TERAPI BEDAH FLAP	12 - 16
	Fransisca Kariyanto, Kwartarini Murdiastuti, dan Sri Pramestri Lastianny	
<input type="checkbox"/>	EKSPRESI RANKL DAN OPG PADA DAERAH TARIKAN PERGERAKAN GIGI ORTODONTI SETELAH PEMBERIAN BUBUK IKAN TERI (<i>stolephorus sp</i>)	17 - 20
	Tecky Indriana	
<input type="checkbox"/>	FAKTOR RISIKO COATED TONGUE PADA PASIEN LANJUT USIA DI PUSKESMAS UJUNG BERUNG BANDUNG (LAPORAN PENELITIAN)	21 - 23
	Nanan Nur'aeny, Indah Suasani Wahyuni, Wahyu Hidayat, dan Kartika Indah Sari	
<input type="checkbox"/>	DESKRIPSI LESI RONGGA MULUT PADA PENDERITA HIV/AIDS	24 - 26
	Wahyu Hidayat, Nanan Nur'aeny, Indah Suasani Wahyuni, dan Tenny Setiani Rudi Wisaksana	
<input type="checkbox"/>	PENGARUH GEL PROBIOTIK <i>Lactobacillus plantarum</i> KOMBINASI <i>Lactobacillus brevis</i> PADA SCALING ROOT PLANING PASIEN PERIODONTITIS KRONIS DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2 TIDAK TERKONTROL (Kajian Jumlah Koloni Bakteri Anaerob dan Kadar Tumor Necrosis Factor-α pada Cairan Sulkus Gingiva)(Penelitian)	27 - 30
	Laksmi Handayani Prammulat, Sri Pramestri Lastianny, dan Kwartarini Murdiastuti	
<input type="checkbox"/>	PEMAKAIAN EKSTRAK BUAH BIT SEBAGAI BAHAN PEWARNA PLAK PADA PASIEN YANG DATANG KE KLINIK PERIODONSIA FKG UNPAD	31 - 35
	Aldilla Miranda, Nunung Rusminah, Amaliya, dan Prajna Metta	
<input type="checkbox"/>	EFEKTIVITAS IRIGASI HIDROGEN PEROKSIDA 1,5% SETELAH SCALING ROOT PLANING PADA PERIODONTITIS DIABETIKA. (Kajian pada Kadar TNF - α dan Jumlah Koloni Bakteri Anaerob Cairan Sulkus Gingsiva)	36 - 41
	Isnaya Nosartika, Ahmad Syaify, dan Soetomo Nawawi	
<input type="checkbox"/>	PERBEDAAN KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA (TNF-α) CAIRAN SULKUS GINGIVA PADA PENDERITA GINGIVITIS PENGGUNA KONTRASEPSI (Kajian pada Akseptor KB Pii, Suntik dan Implan)	42 - 47
	Edi Karyadi, Ahmad Syaify, dan Soetomo Nawawi	
<input type="checkbox"/>	EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR-α DAN INTERLEUKIN-1 β SETELAH DI INDUKSI CRUDE PROTEIN BAKTERI <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> PADA MODEL AGGRESSIVE PERIODONTITIS	48 - 54
	Desi Sandra Sari, Peri Pujiastuti, Depi Praharani, Melok Aris, dan Fourier D.E. Latief	
<input type="checkbox"/>	PERAWATAN ANKYLOGLOSSIA DENGAN LASER DIODE	55 - 58
	Trijani Suwandi	
<input type="checkbox"/>	MANAJEMEN JARINGAN LUNAK DAN KERAS PADA CROWN LENGTHENING FUNGSIONAL	59 - 63
	Mane Louisa dan Trijani Suwandi	
<input type="checkbox"/>	CROWN LENGTHENING DENGAN GINGIVETOMI SEBAGAI PENANGANAN GUMMY SMILE	64 - 67
	Suci Amalia Lubis dan Ina Hendiani	
<input type="checkbox"/>	KEPUCATAN MUKOSA ORAL SEBAGAI PENANDA ANEMIA	68 - 72
	Indah Suasani Wahyuni, Wahyu Hidayat, dan Nanan Nur'aeny	
<input type="checkbox"/>	DEPIGMENTASI GINGIVA DAN CROWN LENGTHENING SEBAGAI DUKUNGAN ESTETIK PADA REHABILITASI GIGI	73 - 75
	Lavinia Devin Irawan dan Kwartarini Murdiastuti	
<input type="checkbox"/>	PERAN BIOLOGIC WIDTH PADA CROWN LENGTHENING YANG MENGGUNAKAN PENGURANGAN TULANG ALVEOLAR	76 - 79
	Pandu Kridalaksana	
<input type="checkbox"/>	PERAWATAN KETERLIBATAN FURKASI KELAS III DENGAN PROSEDUR HEMISEKSI	80 - 83
	Dyah Nindita Carolina dan Ina Hendiani	
<input type="checkbox"/>	PERAWATAN ENLARGEMENT GINGIVA PADA PERIODONTITIS KRONIS DIPERBERAT OLEH MALPOSISI GIGI	84 - 86
	Eka Pramudita Ramadhany dan Dahlia Herawati	
<input type="checkbox"/>	PERAWATAN BEDAH GINGIVOABRASIF & FRENEKTOMI LABIAL UNTUK PERTIMBANGAN ESTETIK	87 - 90
	Octaviani FP, Handiani I, dan Miranda A	
<input type="checkbox"/>	PENATALAKSANAAN EPULIS GRANULOMATOSA	91 - 92
	Erwin Wijaya dan Dahlia Herawati	
<input type="checkbox"/>	APEKSIFIKASI PADA GIGI PASCA TRAUMA MENGGUNAKAN MTA DAN SILER BERBAHAN DASAR KALSIMUM HIDROKSIDA	93 - 97
	Arafita Putri Fardani dan Ema Mulyawati	





Penanggung jawab
Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada

Wakil Penanggung jawab
**Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Ketua Departemen Periodonsia**

Pemimpin Umum/Pemimpin Redaksi
Dahlia Herawati

Staf Redaksi
**Hendrawati
Kwartarini Murdiastuti
Sri Pramestri Hastianny
Vincensia Maria Karina**

Mitra Bestari
**Sudibyo
Al Sri Koes Soesilowati**

Sekretaris
Lavinia Devin Irawan

Puji Syukur kepada Yang Maha Esa, atas kekuatan untuk tetap menerbitkan majalah MIKGI. Pada kesempatan acara Periodontik Terkini V, bulan April 2017, terkumpul banyak hasil penelitian dan laporan kasus yang perlu dipublikasikan agar berguna untuk semuanya, karena itu tidak lupa terimakasih pada pendukung majalah ini, sekaligus memberitahukan bahwa majalah MIKGI direncanakan akan terbit setiap bulan April dan Oktober. Kami tunggu naskah ilmiah Anda.

Yogya, April 2017
Pemimpin Redaksi

Diterbitkan oleh :

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
setiap April dan Oktober

Alamat redaksi: Departemen Periodonsia FKG UGM, Tlp. & Fax. (0274)547130

EKSPRESI RANKL DAN OSTEOPROTEGERIN PADA DAERAH TARIKAN PERGERAKAN GIGI ORTODONTI SETELAH PEMBERIAN BUBUK IKAN TERI (*Stolephorus sp*)

Tecky Indriana

Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

ABSTRAK

Latar belakang. RANKL dan OPG sangat berperan pada proses pergerakan gigi ortodonti, pada daerah tarikan pergerakan gigi ortodonti sangat diperlukan proses aposisi supaya gigi tidak relaps, proses aposisi dapat terjadi apabila jumlah OPG lebih tinggi dibandingkan RANKL sehingga proses osteoklastogenesis tidak terjadi. Ikan teri (*stolephorus sp*) banyak mengandung mineral terutama kalsium dan protein, diduga kandungan kalsium dalam ikan teri dapat berperan dalam meningkatkan ekspresi OPG dan menurunkan ekspresi RANKL. **Tujuan penelitian** ini adalah menganalisa pemberian bubuk ikan teri (*stolephorus sp*) terhadap jumlah ekspresi RANKL dan OPG di daerah tarikan pergerakan gigi ortodonti. **Metode.** 36 ekor tikus wistar jantan dibagi enam kelompok dengan masing masing kelompok 6 ekor tikus (3 kelompok kontrol, 3 kelompok perlakuan). Semua kelompok diberi stresor mekanik berupa *close coil spring*, kemudian pada kelompok perlakuan diberi tambahan makanan bubuk ikan teri (*stolephorus sp*). Pada akhir perlakuan semua tikus dikorbankan kemudian diambil tulang maksila sebagai sampel dan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk melihat ekspresi RANKL dan OPG, selanjutnya dilakukan analisa data menggunakan anova dan tukey's HSD. **Hasil.** terjadi penurunan ekspresi RANKL dan peningkatan OPG secara signifikan ($p < 0.05$) pada hari ke 14. **Kesimpulan.** pemberian bubuk ikan teri (*stolephorus sp*) dapat menurunkan ekspresi RANKL dan meningkatkan ekspresi OPG pada daerah tarikan pergerakan gigi ortodonti.

Kata kunci: Pergerakan Gigi Ortodonti, RANKL, OPG, Ikan teri(*stolephorus sp*).

LATAR BELAKANG

Tekanan mekanis ortodonti mengakibatkan perubahan seluler dan molekuler tulang alveolar, perubahan tersebut meliputi proses *remodeling* yaitu pembentukan tulang pada sisi tarikan dan resorpsi tulang pada sisi tekanan, sehingga gigi akan bergerak pada posisi baru.⁽¹⁾ Resorpsi tulang ditandai dengan peningkatan aktivitas sel osteoklas yang dikendalikan oleh mediator inflamasi yaitu IL-1, IL-6 dan TNF- α akan memicu osteoklastogenesis yang diikuti resorpsi tulang melalui peran *the receptor activator of NF- κ B ligand* (RANKL), *the receptor activator of NF- κ B* (RANK) dan *osteoprotegerin* (OPG). Dalam sejumlah penelitian, dikatakan bahwa RANKL merupakan regulator utama osteoklastogenesis, sedangkan OPG adalah inhibitor alami untuk RANKL merupakan *soluble tumor necrosis-like molecule* yang berperan sebagai *decoy* dan menghalangi ikatan antara RANKL dengan RANK, sehingga menghambat osteoklastogenesis. Osteoblas pada proses remodeling pergerakan gigi berperan dalam pembentukan matrik tulang pada daerah tarikan antara lain, kolagen, protein non kolagen, *growth factor* dan *bone morphogenic protein*.^(2,3,4,5,6)

Tulang memerlukan asupan nutrisi dan mineral yang cukup agar dapat memenuhi kebutuhan nutrisi dan mineral serta pembentukan kolagen yang cukup supaya tulang regenerasi dan berfungsi dengan baik. Mineral paling dominan ditemukan dalam tulang dan gigi adalah kalsium. Nutrisi yang mengandung kalsium dan vitamin D sangat

mempengaruhi kesehatan tulang, dan intake adekuat dapat mempengaruhi *bone turnover*.^(7,8) Salah satu alternatif untuk memenuhi kebutuhan kalsium tulang adalah dengan mengonsumsi ikan teri (*Stolephorus sp*) dikarenakan Ikan teri (*Stolephorus sp*) merupakan sumber mineral kalsium tinggi, protein dan vitamin diduga dapat merangsang terjadinya aposisi pada daerah tarikan akibat perawatan ortodonti.⁽⁹⁾

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus putih wistar jantan (*Ratus norvegicus L*), berumur \pm 2 bulan dengan berat badan 250 ± 50 g. Tikus putih wistar jantan (*Rattus norvegicus L*) Sebanyak 36 ekor dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok Kontrol (K) yang terbagi dalam tiga kelompok (K1, K2, K3) dan kelompok perlakuan (P) yang terbagi dalam tiga kelompok (P1, P2, P3) dengan besar sampel dalam setiap kelompok penelitian adalah 6 ekor tikus. Hewan coba pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dipersiapkan pemberian injeksi anestesi ketamine hydrochloride 50mg/kg intraperitoneal untuk memudahkan pemasangan pegas NITI closed coil spring (Ormco, Orange, USA) sebagai stresor mekanik yang di ikatkan antara gigi permanen pertama rahang atas kanan dan gigi incisivae sentral rahang atas dengan menggunakan kawat ligature stainless steel 0.01 inch (3M, Unitek, Monrovia, CA, USA) dan di fiksasi menggunakan FUJI Tipe I (3M, Unitek, Monrovia, CA, USA). Kelompok kontrol (K), tikus diberi stresor mekanik ortodonti dan diberi

makanan standar serta aquades steril ad libitum serta di sondase cmc dan di observasi selama 7 hari pada (K1), 14 hari pada (K2) dan 21 hari pada (K3) ; Kelompok perlakuan (P), tikus diberi stresor mekanik ortodonti dan diberi makanan tambahan ikan teri (*stolephorus sp*) dengan dosis sebesar 0,0168g/hari/g BB tikus secara sondase lambung, makanan standar serta aquades steril ad libitum dan di observasi selama 7 hari pada (P1), 14 hari pada (P2) dan 21 hari pada (P3). Pada akhir observasi semua hewan coba dikorbankan , selanjutnya dilakukan pembedahan dan pengambilan tulang maksila untuk persiapan pemeriksaan jaringan periodontal untuk menghitung ekspresi RANKL dan OPG di daerah tarikan pergerakan gigi ortodonti dengan metode imunohistokimia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

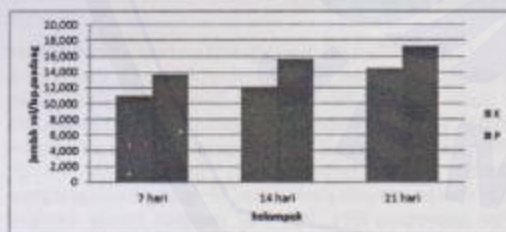
Berdasarkan hasil penelitian dan analisis statistik, rerata ekspresi OPG dan RANKL pada daerah tarikan pergerakan gigi ortodonti dapat dilihat di tabel 1.

Tabel 1. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi OPG dan hasil uji beda antar kelompok penelitian pada hari ke 7, 14 dan 21

kelompok	n	Ekspresi OPG (jml sel/Lap.Pandang)			p
		7 hari	14 hari	21 hari	
K	6	11.000±1.000**	12.166±1.320**	14.500±4.277**	0.000*
P	6	13.666±2.875**	15.666±1.363**	17.333±1.505**	0.000*
p		0.001*	0.009*	0.000*	

Keterangan: * terdapat perbedaan antar kelompok
ab Superscript yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan antar kelompok

Rerata ekspresi OPG pada hari ke 7, 14 dan 21 pada tiap kelompok tampak pada grafik dibawah ini.



Gambar 1. Perbandingan rerata ekspresi OPG pada kelompok kontrol dan perlakuan pada hari ke 7,14,21

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok P lebih tinggi signifikan daripada kelompok K, sedangkan pengujian ekspresi OPG berdasarkan kelompok penelitian menunjukkan pada kelompok K terjadi peningkatan tidak signifikan ekspresi OPG pada hari ke 14 dibandingkan hari ke 7. Tetapi terjadi peningkatan yang signifikan pada hari ke 21 dibandingkan hari ke 14 . Kelompok P, terjadi peningkatan signifikan pada hari ke 14 dibandingkan hari ke 7. Tetapi tidak terjadi peningkatan signifikan pada hari ke 21 dibandingkan hari ke 14. Hal ini membuktikan bahwa pemberian ikan teri dapat meningkatkan ekspresi OPG pada hari ke 14. Sedangkan pada kelompok K terdapat peningkatan ekspresi OPG pada hari ke 21. Adanya peningkatan ekspresi OPG pada daerah tarikan pergerakan gigi ortodonti akan mencegah interaksi antara RANKL dan RANK sehingga tidak terjadi proses osteoklastogenesis.

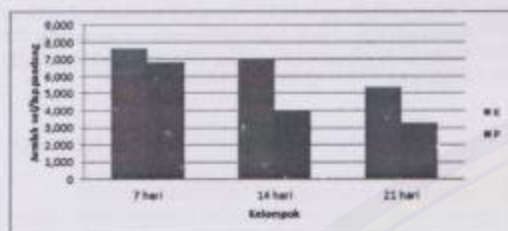
Proses remodeling tulang pada hari ke 14 merupakan fase resorpsi dimana jumlah dan aktivitas osteoklas meningkat, tetapi dengan mechano transductions signaling akibat tekanan mekanis ortodonti melalui pelepasan ATP ekstraseluler akan mengaktifkan P2X7 purinergic reseptor sel osteoblas untuk berikatan dengan ion kalsium (¹⁰) yang berasal dari ikan teri .sehingga terjadi influk kalsium dalam sel dan mentimulasi produksi faktor pertumbuhan yaitu TGF-β, meningkatnya produksi TGF-β akan meningkatkan aktifitas sel progenitor osteoblas yang memicu terjadinya diferensiasi osteoblas dan untuk mengimbangi adanya proses resorpsi tulang oleh osteoklas, maka osteoblas akan mengekspresikan OPG dikenal juga sebagai *osteoclast inhibiting factor* (OCIF) yang merupakan faktor yang berperan dalam menghambat diferensiasi dan aktifasi osteoklas. OPG merupakan glycoprotein dari family TNF, OPG berfungsi sebagai *decoy receptor* untuk RANKL yang dapat menghambat ikatan antara RANKL dan RANK sehingga proses osteoklastogenesis tidak terjadi (11,12)

Tabel 2. Nilai rerata dan simpang baku ekspresi RANKL dan hasil uji beda antar kelompok penelitian pada hari ke 7, 14 dan 21

kelompok	n	Ekspresi RANKL(jml sel/Lap.Pandang)			p
		7 hari	14 hari	21 hari	
K	6	7.666±1.211**	7.000±1.414**	5.333±0.816**	0.000*
P	6	6.833±1.722**	4.000±1.095**	3.266±0.772**	0.000*
p		0.317	0.009*	0.601*	

Keterangan : * terdapat perbedaan antar kelompok
ab Superscript yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan antar kelompok

Rerata ekspresi RANKL pada hari ke 7, 14 dan 21 pada tiap kelompok tampak pada grafik dibawah ini :



Gambar 2. Perbandingan rerata ekspresi RANKL pada kelompok kontrol dan perlakuan pada hari ke 7, 14 dan 21

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata ekspresi RANKL hari ke 7 pada kelompok K lebih kecil tidak signifikan daripada kelompok P, hari ke 14 dan 21 pada kelompok P lebih kecil signifikan daripada kelompok K, sedangkan pengujian berdasarkan kelompok pengamatan menggambarkan ekspresi RANKL kelompok K terjadi penurunan tidak signifikan ekspresi RANKL pada hari ke 14 dibandingkan hari ke 7 tetapi terjadi penurunan signifikan pada hari ke 21 dibandingkan hari ke 14. Kelompok P, terjadi penurunan signifikan pada hari ke 14 dibandingkan hari ke 7, tetapi tidak terjadi penurunan signifikan pada hari ke 21 dibandingkan hari ke 14. Hal ini membuktikan bahwa ikan teri (*Stolephorus sp*) dapat menurunkan ekspresi RANKL pada hari ke 14, sedangkan pada kelompok K baru terjadi penurunan ekspresi RANKL pada hari ke 21.

Adanya tekanan mekanik ortodonti akan menimbulkan *mechano transductions* yang akan mengaktifkan channel ion di membran sel, selanjutnya akan merangsang ATP ekstraseluler yang akan meregulasi P2X7 purinergic receptor pada sel osteoblas maupun sel osteoklas⁽¹⁰⁾, adanya tekanan mekanik ortodonti akan menyebabkan makrofag aktif dan mengeluarkan mediator inflamasi yang akibatnya akan meningkatkan faktor pertumbuhan (TGF- β) selanjutnya TGF- β akan mengaktifkan MAPK yang akan mempengaruhi NF κ B melalui RUNX-2 akan meningkatkan diferensiasi pre-osteoblas menjadi osteoblas untuk proses osteogenesis pada daerah tarikan, kemudian kalsium yang berasal dari ikan teri (*Stolephorus sp*) akan berikatan dengan P2X7 di sel osteoblas akan meningkatkan diferensiasi pre-osteoblas menjadi osteoblas dan mengaktifkan osteoblas untuk mengekspresikan RANKL. Sel osteoblas akan mengekspresikan dua sitokin yang dibutuhkan progenitor osteoklas berdiferensiasi menjadi osteoklas yaitu receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) dan osteoprotegerin (OPG). Adanya RANKL dan OPG akan mempengaruhi pembentukan dan aktivasi osteoklas. RANKL berfungsi sebagai perangsang osteoklas, OPG berperan dalam

menghambat diferensiasi osteoklas. RANKL merupakan reseptor membran yang di produksi oleh osteoblas, kemudian RANKL akan berikatan dengan reseptor membran sitoplasma yaitu RANK (receptor activator of NF- κ B) yang merupakan anggota dari tumor necrosis factor (TNF) dan menstimulasi diferensiasi osteoklas menjadi osteoklas dan terjadi aktivitas osteoklastogenesis^(13,14).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan adanya peningkatan ekspresi OPG yang diikuti penurunan ekspresi RANKL pada hari ke 14. Ekspresi OPG tinggi akan berfungsi sebagai *decoy* receptor untuk RANKL yang menghambat ikatan antara RANKL dan RANK sehingga menghambat proliferasi dan diferensiasi osteoklas, yang dapat mencegah terjadinya proses osteoklastogenesis.

DAFTAR PUSTAKA

- Henneman, S.J.W. Von den Hoff and J.C.Maltha. 2008.. *Mechanobiology of Tooth Movement.. Eur J Orthod.* 30 : 299-306. (Review)
- Jimi E, aoki K, Saito H, D'Acquisto F, May MJ, Nakamura I, Sudo S, Kojima T, Okamoto F, Fukushima H, Okabe K, Ohya K, Ghosh S. 2004. Selective inhibition of NF- κ B blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction in vivo. *Nature medicine* 10(6) : 617-624
- Cochran DL. 2008. Inflammation and bone loss in periodontal diseases. *J.Periodontol* 79(8) : 1569-1576
- Kajiya M, Giro G, Taubman MA, Han X, Mayer MPA, Kawai T. 2010. Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction periodon tal disease. *J Oral Microbiology* 2 : 5532
- Nayak, Galil KA, Wilshire W and Lekic PC., 2013., *Molecular biology of orthodontic tooth movement. J.Dent. Oral Health* 1 : 1-2
- Huang h., Williams R.C., and Kyrkanides S. 2014. Accelerated Orthodontic Tooth Movement: Molecular Mechanism. *American Journal Of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 146:620-632.
- Pal Aukrust, Charlotte,JH, Thor Ueland, Egil Iien, Fredrik Muller, Terje Espevik, Jens Bollerslev and Stig S.F ,1999., Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection : indication of normalization of the bone remodeling process during highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical endocrinology and metabolism.* 84: 145-150
- Burr, D.B. 2002. Bone Material Properties and Mineral Matrix Contributions to fracture Risk or Age in Women and Men. *J.Musculoskeletal Neuron Interact.* Vol.2 : 201-204
- Hestin R., Ninik R. 2013. Pengaruh substitusi tepung tempe dan ikan teri nasi (*Stolephorus sp*) terhadap kandungan protein, kalsium dan organoleptik cookies. *Journal of nutrition college.* 2(3) : 382-390s.
- Dixon S.J, Sims S.M., 2000 P2 purinergic receptors on osteoblasts and osteoclasts. Potential target for drug development. *Drug Development Research.* 49: 187-200

11. Lacey DL, Timms E, Tan HL. 2004., Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 93 : 165-176
12. Reddy SV, 2004. Regulatory mechanisms operative in osteoclasts. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* .14 : 255-270
13. Hodge JM, Collier FM, Pavlos NJ. 2011. M-CSF potently augments RANKL induced resorption activation in mature human osteoclast. *J. Cell Biochem*. (6) : 750-755
14. Trouvin AP, Goeb V. 2010. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin : maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Intervent Aging*. (5) : 345-354.

