

Pencegahan Relaps Postorthodontic dengan Pemberian Kopi yang mengandung kafein pada Tikus

(Postorthodontic Relapse Prevention by Coffee Administration containing caffeine in Rats)

Muhamat Muhtar S Abdurrohman¹, Fadhila Fahiratunisa'aini², Christina Mahardika³, Niluh Ringga Woroprobosari⁴

¹Departemen Ortodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Islam Sultan Agung, Indonesia

²Mahasiswa Profesi Kedokteran Gigi, Universitas Islam Sultan Agung, Indonesia

³Departemen Konservasi Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Islam Sultan Agung, Indonesia

⁴Departemen Radiologi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Islam Sultan Agung, Indonesia

Abstrak

Relaps ortodonti dapat didefinisikan sebagai kecenderungan gigi untuk kembali ke posisi pra-perawatan. Kopi merupakan substansi yang berefek pada relaps yang pengaruhnya terhadap elah dipelajari secara ekstensif Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pencegahan relaps setelah perawatan ortodonti dengan pemberian kopi yang mengandung kafein pada tikus. Penelitian eksperimental ini melibatkan tikus Spraque dawley, dipasang braket Edgewise slot 0,022" dan open coil spring nikel-titanium yang dipasang di antara gigi seri tengah bawah selama 14 hari. Berdasarkan rumus Federer, 36 Spraque dawley dibagi dengan simple random sampling menjadi empat kelompok: Kelompok 1 (tidak ada retensi), Kelompok 2 (retensi selama 3 hari), Kelompok 3 (retensi selama 7 hari), dan Kelompok 4 (retensi selama 2 minggu). Tikus Spraque-Dawley pada empat kelompok diberikan perlakuan: aquadest, kopi 50 mg/kg dan 100 mg/kg secara ad libitum. Relaps ortodontik dinilai dengan jumlah osteosit di antara gigi seri tengah bawah (sisi relaps). Jumlah osteosit diperiksa menggunakan pewarnaan hematoxylin-eosin. Analisis data dilakukan dengan analisis Two Way ANOVA Perbedaan yang signifikan diamati pada kelompok kontrol dan perlakuan serta waktu pengamatan tingkat jumlah osteosit ($P < 0,05$). Jumlah osteosit pada kelompok perlakuan secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada kelompok kontrol. Pemberian kafein yang terkandung dalam kopi mencegah relaps postortodonti dengan meningkatkan jumlah osteosit pada tikus.

Kata Kunci: Kafein, Kopi, Osteosit, Relaps ortodonti

Abstract

Orthodontic relapse can be defined as the tendency for teeth to return to their pre-treatment position. Coffee is one substance whose effects on relapse have been extensively studied. The aim of this study was to analyze coffee administration containing caffeine on the osteocytes count in rats. This experimental laboratory study enrolled Spraque dawley rats, with brackets applied using Edgewise slot 0.022" system and a nickel-titanium open coil spring fixed between the lower central incisors for 14 days. Based on Federer's formula, 36 Spraque dawley were randomly divided by simple random sampling into four groups: Group 1 (no retention), Group 2 (retention for 3 days), Group 3 (retention for 7 days), and Group 4 (retention for 2 weeks). The Spraque-Dawley rats in the four experimental groups were given aquadest, 50 mg, and 100 mg/kg coffee intake ad libitum. Orthodontic relapse was assessed by measuring changes the number osteocytes between the lower central incisors (the relapse side). The number of osteocytes was examined using hematoxylin-eosin staining. Data analysis was conducted with the Two-way analysis of variance (ANOVA) and a post hoc Tukey test. Significant differences were observed in the control and treatment groups and the time of observing osteocytes count levels ($P < 0.05$). Osteocytes counts in the treatment group were significantly lower than those in the control group. coffee administration containing caffeine encourage postorthodontic relapse prevention by increasing osteocytes count in rats.

Keywords: Caffeine, Coffee, Orthodontic relapse, Osteocytes

Korespondensi (Correspondence): Muhamat Muhtar S Abdurrohman, FKG Unissula, Jalan Kaligawe Raya Km 4 Semarang, Jawa Tengah, Indonesia, no telp 081225550767, email: m.muhtar@unissula.ac.id

Salah satu aspek tersulit dalam rencana perawatan ortodonti adalah mempertahankan gigi dalam posisi akhir pasca perawatan ortodonti selesai. Pada tahun 1934, Oppenheim menegaskan bahwa mempertahankan hasil yang diperoleh setelah perawatan ortodonti adalah salah satu hal tersulit dari semua aspek keseluruhan perawatan.¹ Perawatan ortodonti memerlukan retensi untuk menstabilkan hasil dan menjaga keselarasan gigi. Tanpa retensi, gigi cenderung kembali ke posisi semula, suatu kondisi yang disebut relaps. Berbagai metode dan menilai metode mana yang terbaik bagi setiap pasien untuk meminimalkan relaps sudah banyak dilakukan.² Kopi merupakan salah satu minuman yang banyak disukai semua kalangan usia, tidak terkecuali pasien ortodonti.³

Kopi mengandung senyawa bioaktif dengan sifat antioksidan dan anti-inflamasi, termasuk asam klorogenat, magnesium, lignan, quinida, trigonellin, diterpen dan N-methylpyridine.⁴ Kopi antara lain mengandung zat yang disebut kafein (1,3,7 trimethylxanthine), asam klorogenat dan asam caffeic, serta flavonoid yang

memiliki efek antioksidan. Kopi Robusta memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi dibandingkan dengan kopi Arabika dan lainnya.⁵ Sementara itu, beberapa penelitian epidemiologi menunjukkan kafein mempercepat hilangnya kalsium, berpotensi meningkatkan risiko pengeroposan tulang dan osteoporosis.⁶ Para peneliti juga menemukan bahwa kafein dapat menstimulasi resorpsi tulang melalui dua cara: dengan meningkatkan diferensiasi dan maturasi osteoklas dan dengan mempengaruhi diferensiasi osteogenik dan kemampuan pembentukan tulang dari sel stroma mesenkim yang berasal dari sumsum tulang.⁷ Aktivitas osteoklas dan osteoblas tidak teratur, metabolisme tulang akan terkena dampak negatif.⁴ Penelitian pada hewan menunjukkan hasil yang tidak konsisten, dengan beberapa penelitian melaporkan bahwa konsumsi kafein dosis tinggi (diet dengan 0,2% kafein atau 100 mg/kg) menghambat pertumbuhan tulang, menurunkan kepadatan mineral tulang.⁸

Kafein juga dapat mengurangi diferensiasi sel induk mesenkim (MSC) menjadi osteoblas dengan mengurangi ikatan α -1

core binding factor (Cbfa1). Paparan kafein dalam dosis yang tepat bisa menghambat pembentukan sel osteoblas dan menyebabkan penurunan *bone mineral density* (BMD). Penurunan BMD dapat memicu percepatan remodeling tulang memperpendek durasi perawatan ortodonti.⁹ Berdasar peneliti lain menunjukkan bahwa asupan kafein dalam jumlah sedang (sekitar 400 mg pada manusia) dapat menjaga homeostasis tulang dengan mempengaruhi keseimbangan jumlah osteoklas dan osteoblas. Namun, konsumsi kafein dosis tinggi jangka panjang (sekitar 800 mg pada manusia) dapat memberikan dampak buruk pada sistem rangka.⁷ Banyaknya penelitian yang meneliti dampak kafein pada perawatan ortodonti, namun penelitian tersebut banyak diulas pengaruhnya terhadap percepatan pergerakan gigi dan masih sedikit meneliti pengaruhnya pada relaps sehingga menarik untuk dilakukan penelitian.

METODE PENELITIAN

Penelitian *quasi experimental* ini dengan rancangan penelitian *post-test only control group design* telah mendapatkan ijin dari komisi etik FK UNISSULA dengan No.578/B.1-KEPK/SA-FKG/VI/2024. Kafein (kemurnian 50% dan 100%) diperoleh dari distributor kopi nusantara.

Pada penelitian ini, 36 *Sprague-Dawley* jantan berumur 10 minggu (dengan berat 250–300 g) dibagi secara acak menjadi dua kelompok dan selanjutnya dibagi kembali menjadi empat subkelompok berdasar waktu pengamatan (hari) yaitu 0 (3 jam), 3, 7 dan 14 setelah pemasangan alat ortodonti. Anestesi *ketamine* (35 mg/kg BW) dan *xylazine* (5 mg/kgBW) diberikan sebelum pemasangan alat ortodonti. Braket yang digunakan *Edgewise* yang tidak mempunyai memori. Gaya diberikan dengan menggunakan *NiTi open coil spring* ukuran 0.12x0.30 (diameter = 2 mm; panjang lengan kawat = 2.1 mm) dan main wire *stainless steel* 0.16x0.22 rectangular (*DiyanaFlex*, Missouri, AS) diberikan *cinch back* pada kedua ujung kawat. Gaya ortodonti yang digunakan adalah 3.5 oz yang diukur menggunakan alat pengukur gaya ortodonti dan diperoleh jarak interinsisivus sentral sebesar 4 mm. Tak lama setelah pemasangan alat ortodonti, kopi diberikan kepada tikus dalam kelompok perlakuan secara oral sehari sekali dengan memanfaatkan sonde oral pada jam 9 pagi.

Sampel diambil pada hari ke 0, 3, 7, dan 14 setelah pelepasan peranti ortodonti (fase pasca stabilisasi). Pengambilan sampel hari ke-0 dilakukan segera setelah pelepasan peranti ortodonti kelompok hari ke-0, 3, 7 dan 14. Pengambilan sampel dilakukan pada pagi hari pukul 08.00-10.00 WIB. Anestesi hewan menggunakan *chloroform*, setelah henti napas, rahang mandibula pada area relapse diambil (dekaputasi) dengan dipotong menggunakan gergaji kecil dengan pemotongan dari arah sagital. Rahang bawah kemudian dimasukkan ke dalam tabung berisi formalin 10% untuk fiksasi

jaringan dan diberi label pada tempat media, selanjutnya diperiksa di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung. Uji *Two way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Uji lanjut *Post Hoc Tukey* untuk mengetahui kelompok yang berbeda.

HASIL

Secara umum pemberian kopi dengan takaran yang dipilih tidak menimbulkan efek apapun, toksisitas umum, edema atau kematian (berdasarkan observasi klinis) dan semua hewan dapat ditoleransi dengan baik terhadap semua prosedur perlakuan. Rata-rata dan deviasi standar dari angka tersebut osteosit (sel/bidang) dari ketiga kelompok tertera pada Tabel 1. Pemeriksaan histologis menunjukkan bahwa jumlah osteosit pada kedua kelompok meningkat dari hari ke-1 hingga ke-3 tetapi meningkat dari hari ke-7 hingga ke-14 (Gambar 1). Rerata jumlah osteosit pada kelompok yang menerima kopi secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol pada hari ke 0, 3, 7, dan 14 ($P < 0,05$).

Hasil penelitian osteosit secara histologis menggunakan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE) dan diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x. Pewarnaan HE dipilih karena memberikan kontras yang baik, sehingga inti sel tampak biru tua atau ungu, dan sitoplasma terlihat merah muda, seperti terlihat pada Gambar 1.



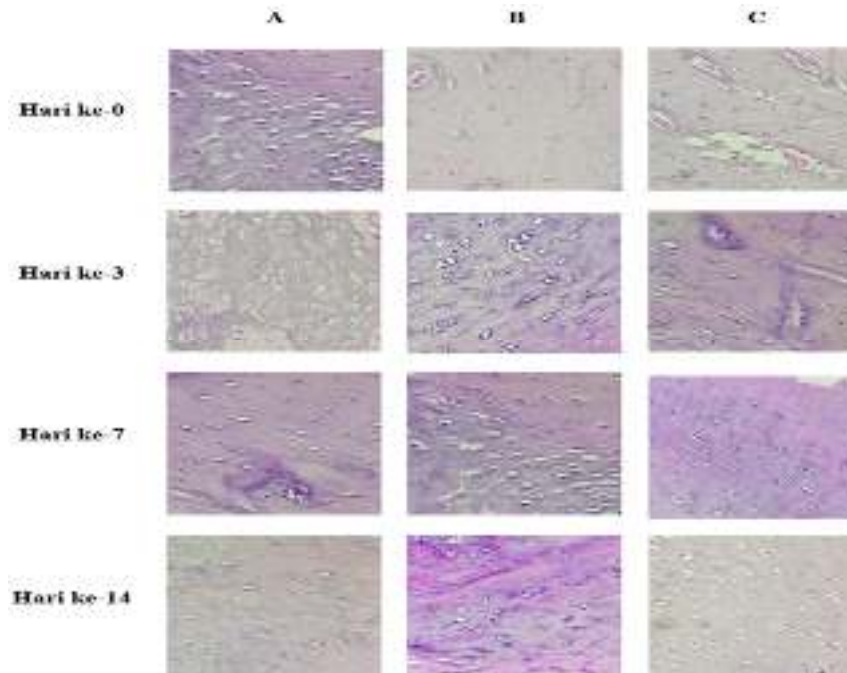
Gambar 1. Histologi daerah relapse perbesaran 10x dengan pewarnaan HE menggunakan mikroskop cahaya. (TA) tulang alveolar, (LP) ligamen periodontal, (S) sementum, (E) enamel

Pengamatan dan perhitungan osteosit dari lima lapang pandang sediaan histologis dan dianalisis menggunakan uji deskriptif untuk menentukan mean dan standar deviasi tiap kelompok perlakuan. Hasil menunjukkan bahwa jumlah osteosit terendah terdapat pada kelompok kontrol negatif aquadest di hari ke-0, jumlah tertinggi ditemukan pada kelompok perlakuan kafein 100 mg/kg di hari ke-14,

Tabel 1. Rata-rata dan deviasi standar jumlah osteosit (sel/bidang) antara kedua kelompok yang diuji pada hari ke 0, 3, 7, dan 14

Waktu pengamatan (Hari)	Kelompok kontrol	Kelompok kopi 50 mg/kg	Kelompok kopi 100 mg/kg	P-value
0	24,2 ± 0,305	24,2 ± 0,200	25,1 ± 0,305	0,000
3	24,6 ± 0,416	24,6 ± 0,200	25,5 ± 0,305	0,000
7	24,6 ± 0,305	26,1 ± 0,230	26,8 ± 0,300	0,000
14	24,9 ± 0,416	27,0 ± 0,115	27,6 ± 0,400	0,000

Sajian rerata ± standar deviasi. Uji Two way ANOVA. * = perbedaan signifikan antar kelompok (P <0,05)



Gambar 2. Gambaran histologis sel osteosit dengan pewarnaan HE perbesaran 400x menggunakan mikroskop cahaya pada hari ke-0, ke-3, ke-7, dan ke-14. (A) kelompok kontrol negatif aquades (B) perlakuan pemberian kafein 50 mg/kg (C) perlakuan pemberian kafein 100 mg/kg.

PEMBAHASAN

Komponen utama kopi, kafein memiliki banyak manfaat dalam metabolisme dan remodeling tulang. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa asupan kafein dapat memengaruhi metabolisme tulang, dengan efek yang bergantung pada beberapa faktor, seperti dosis, metode pemberian, dan kondisi hewan uji.¹⁰ Penelitian lain menunjukkan hasil bahwa pemberian kafein efektif meningkatkan osteokalsin pada daerah tarikan.¹¹ Osteokalsin ini sekresikan oleh osteoblas. Jumlah osteokalsin pada daerah tarikan lebih besar daripada daerah tekanan. Osteokalsin ini berperan dalam regulasi metabolisme tulang dengan berinteraksi dengan sel-sel tulang lainnya dan faktor-faktor pertumbuhan. Osteokalsin juga membantu dalam pemeliharaan keseimbangan antara pembentukan tulang baru (osteogenesis) dan penyerapan tulang yang terjadi secara alami dalam proses remodeling tulang.¹²

Osteosit memiliki peran yang sangat penting dalam proses remodeling tulang, yaitu dalam mengatur keseimbangan antara pembentukan tulang baru dan resorpsi tulang

yang lama. Osteosit berfungsi untuk mengatur aktivitas dua jenis sel tulang utama, yaitu osteoblas dan osteoklas. Osteosit menghasilkan berbagai faktor molekuler seperti RANKL dan OPG, yang keduanya memiliki fungsi spesifik dalam pengaturan aktivitas osteoblas dan osteoklas. RANKL bertanggung jawab untuk merangsang pembentukan dan aktivitas osteoklas, yang berperan dalam proses resorpsi atau penghancuran tulang. Sebaliknya, OPG berfungsi sebagai penghambat aktivitas osteoklas dengan mengikat RANKL, mencegahnya dari berinteraksi dengan reseptor pada osteoklas. Interaksi dinamis antara RANKL dan OPG ini sangat penting dalam mengatur keseimbangan resorpsi tulang, memastikan bahwa proses remodeling tulang berlangsung secara terkendali dan seimbang. Relapse terjadi pada hari ke-1 sampai hari ke-24 setelah pelepasan alat ortodonti.¹³

Periodontal ligamen dan gingiva yang melingkupi gigi akan mengalami peregangan ketika alat ortodonti digunakan untuk menggerakkan gigi. Proses pergerakan ini memicu aktivitas sel-sel osteoblas dan osteoklas, osteoblas membentuk tulang baru dan osteoklas destruksi

tulang.¹⁴ Kontraksi serat gingiva akan terjadi setelah perawatan ortodonti yang dapat menyebabkan relapse terutama jika jumlah osteoblas yang aktif lebih rendah dibandingkan dengan jumlah osteoklas yang menguraikan tulang. Pola pertumbuhan yang masih berlangsung setelah perawatan ortodonti juga dapat menjadi penyebab terjadinya relapse karena peningkatan aktivitas osteoklas dalam mengubah tulang yang mendukung gigi. Gigi yang telah digerakkan akan dikelilingi oleh osteoid yang baru terbentuk yang dihasilkan oleh osteoblas. Hal ini dapat mengakibatkan relapse jika jumlah osteoblas tidak cukup untuk menstabilkan posisi gigi yang baru. Kondisi tulang yang sedang mengalami kalsifikasi ini, jika tidak diimbangi dengan aktivitas osteoblas yang memadai tidak akan memberikan stabilisasi yang cukup untuk gigi, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya relapse akibat dominasi osteoklas dalam proses remodeling tulang.¹⁵

Osteosit pada daerah tarikan dengan jumlah yang lebih tinggi ditemukan pada tikus dengan perlakuan pemberian kafein dengan dosis 100mg/kg dibandingkan dengan dosis 50 mg/kg. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa pada daerah tarikan tersebut terjadi peningkatan aktivitas metabolisme tulang yang lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol aquadest. Hal ini masih memerlukan pemeriksaan lebih lanjut tentang aktivitas metabolisme tulang merupakan suatu hal yang positif ataupun menuju perubahan yang dapat menurunkan densitas tulang. Osteosit sendiri sudah sering dikenal sebagai sel yang mengatur homeostatis dari tulang. Osteosit mengatur sinyal dari proses remodeling tulang, baik menuju fase regenerasi maupun fase degenerasi.¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Miao et al., (2024) yang menelusuri efek dari pemberian kafein terhadap osteoklastogenesis dan osteoblastogenesis. Percobaan pada hewan pemberian dosis sedang (55.44 mg/kg) melindungi terhadap pengeroposan tulang akibat ovariectomi dengan menghambat osteoklastogenesis dan mendorong osteogenesis, sedangkan pada dosis tinggi (110.88 mg/kg) semakin memperburuk pengeroposan tulang dan mengurangi kekuatan tulang dengan menghambat osteogenesis dan mendorong osteoklastogenesis.

Secara *in vitro*, kafein dosis sedang (12,5 µg/mL) menghambat jalur sinyal yang diinduksi RANKL (MAPKs dan NF-κB) dengan menghalangi interaksi RANK dengan c-Fos. Selain itu, ia menghambat jalur MAPK, NF-κB, dan AKT yang merangsang ekspresi Runx2, sehingga mendorong osteogenesis. Sebaliknya, kafein dosis tinggi (50 µg/mL) meningkatkan jalur sinyal RANKL (MAPKs dan NF-κB) dengan memfasilitasi interaksi antara RANK dan c-Fos. Ini juga mengaktifkan fosforilasi IκBα, p65, dan JNK, yang menurunkan ekspresi Runx2 dan dengan demikian menekan osteogenesis.⁷

Jumlah osteosit dalam penelitian ini juga dipengaruhi oleh faktor waktu. Faktor waktu dapat mempengaruhi osteosit dalam penelitian tentang pengaruh pemberian kafein terhadap jumlah sel

osteosit di daerah relapse tulang alveolar pasca stabilisasi ortodonti karena terjadi peningkatan aktivitas osteoblas. Osteoblas yang merupakan sel-sel tulang yang bertanggung jawab atas pembentukan matriks tulang. Aktivitas osteoblas yang meningkat dapat menghasilkan peningkatan produksi matriks tulang, yang pada gilirannya dapat memicu proliferasi dan diferensiasi osteosit.¹⁶

Osteosit adalah sel-sel tulang matang yang terlibat dalam proses remodeling tulang, termasuk resorpsi dan aposisi tulang.¹⁷ Proses ini memerlukan waktu untuk terjadi dan perubahan dalam jumlah osteosit dapat diamati sebagai respon terhadap stimulus eksternal seperti pemberian kafein. Osteosit dapat bereaksi terhadap kafein dengan mengubah aktivitas mereka, proliferasi, atau metabolisme tulang, tetapi respons ini mungkin memerlukan waktu tertentu untuk diamati atau dinilai.¹⁸

Pada hari ke-0 dan ke-3 tidak terdapat perbedaan jumlah osteosit yang mungkin disebabkan oleh rentang waktu yang singkat. Osteosit berperan pada remodeling tulang yang terdapat beberapa aktivitas.¹⁹ Pada penelitian histologis menunjukkan bahwa tahap pertama remodeling tulang yaitu resorpsi terjadi dalam 3-5 hari diikuti dengan pemulihan dalam 5-7 hari. Sejalan dengan hasil penelitian ini saat terjadi proses resorpsi yaitu, hari ke 3 tidak ada penambahan jumlah sel osteosit.²⁰ Hal ini diikuti oleh tahap akhir aposisi tulang antara 7 dan 14 hari. Aposisi tulang yang terjadi selama pergerakan gigi ortodonti adalah proses biologis yang melibatkan respon inflamasi akut. Tahap akhir ini terjadi penambahan atau pembentukan tulang baru (osteogenesis) di sekitar gigi yang bergerak.²¹ Hal ini sesuai dengan temuan kami dimana ditemukan peningkatan jumlah sel osteosit pada hari ke-7 dan ke-14, yang dapat mengindikasikan terjadinya proses osteogenesis yang sedang terjadi. Rekomendasi klinik dalam penelitian ini bahwa kafein mampu mempengaruhi relapse pasca perawatan ortodonti.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Departemen Ortodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung dan LPPM Universitas Islam Sultan Agung Semarang atas dukungan dalam penelitian ini

DAFTAR PUSTAKA

1. Inchingolo F, Inchingolo AM, Ceci S, et al. Orthodontic Relapse after Fixed or Removable Retention Devices: A Systematic Review. *Appl Sci*. 2023;13(20).
2. Tyas SY, Abdurrohman MMS, Mahardika C, Yusuf M. Effect coffee administration on alkaline phosphatase levels during relapse following orthodontic retention in rats: an experimental study. *Padj J Dent*, November.2024; 36(3): 381-388.
3. Shirazi M, Vaziri H, Salari B, Motahhari P, Etemad-Moghadam S, Dehpour AR. The

- effect of caffeine on orthodontic tooth movement in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2017;20(3):260-264.
4. Paiva CLRS, Beserra BTS, Reis CEG, Dorea JG, Da Costa THM, Amato AA. Consumption of coffee or caffeine and serum concentration of inflammatory markers: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(4):652-663.
 5. Herniyati, Devi LS, Prameswari N. Analysis of the Potency of Robusta Coffee (*Coffea canephora*) to Increase the Expression of FGF2, Collagen 1 and ALP in the Periodontal Ligament During Orthodontic Tooth Movement. *Trends Sci.* 2023;20(8):1-11.
 6. Chen CC, Shen YM, Li SB, Huang SW, Kuo YJ, Chen YP. Association of Coffee and Tea Intake with Bone Mineral Density and Hip Fracture: A Meta-Analysis. *Med.* 2023;59(6).
 7. Miao Y, Zhao L, Lei S, et al. Caffeine regulates both osteoclast and osteoblast differentiation via the AKT, NF- κ B, and MAPK pathways. *Front Pharmacol.* 2024;15(June):1-14.
 8. Ngibad K, Yusmiati SNH, Merlina DM, Rini YP, Valenata V, Jannah EF. Comparison of Total Flavonoid, Phenolic Levels, and Antioxidant Activity between Robusta and Arabica Coffee. *KOVALEN J Ris Kim.* 2023;9(3):241-249.
 9. Alhasyimi AA, Pudyani PS. Effect of cocoa administration during orthodontic tooth movement on RUNX2, calcium levels, and osteoclast bone-resorbing activity in rats. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2022;10(5):857-864.
 10. Yi J, Yan B, Li M, et al. Caffeine may enhance orthodontic tooth movement through increasing osteoclastogenesis induced by periodontal ligament cells under compression. *Arch Oral Biol.* 2016;64:51-60.
 11. Golshah A, Omidi K, Nikkerdar N, Ghorbani F. Effect of Caffeine Injection on Orthodontic Tooth Movement in Rats: An Experimental Study on Rats. *Int J Dent.* 2022;2022.
 12. Maulana H, Yueniwati Y, Lyrawati D, Permatasari N, Hidayat M. Pulsed Electromagnetic Field (PEMF) Stimulation on Osteogenesis of Orthodontic Tooth Movement. *Stomatognatic J Kedokt Gigi.* 2023;20(1):44-50.
 13. Jialiang S. Wang & Marc N. Wein. Pathways Controlling Formation and Maintenance of the Osteocyte Dendrite Network. *Current Osteoporosis Reports.* 2022; 20:493-504
 14. Darman SS, Handayani FT, Hartomo BT, Logamarta SW, Sari DNI. Perbedaan Jumlah Hitung Osteoblas pada Pergerakan Ortodontik Gigi Setelah Pemberian Jintan Hitam. *STOMATOGNATIC - J Kedokt Gigi.* 2024;21(1):13.
 15. Li Y, Zhan Q, Bao M, Yi J, Li Y. Biomechanical and biological responses of periodontium in orthodontic tooth movement: up-date in a new decade. *Int J Oral Sci.* 2021;13(1).
 16. Littlewood SJ, Kandasamy S, Huang G. Retention and relapse in clinical practice. *Aust Dent J.* 2017;62:51-57.
 17. Ru J ying, Wang Y fen. Osteocyte apoptosis: the roles and key molecular mechanisms in resorption-related bone diseases. *Cell Death Dis.* 2020;11(10).
 18. Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res.* 2022;10(1).
 19. Robling AG, Bonewald LF. The osteocyte: new insights. *Annu Rev Physiol.* 2020;82:485-506.
 20. Marcucci G, Domazetovic V, Nediani C, Ruzzolini J, Favre C, Brandi ML. Oxidative Stress and Natural Antioxidants in Osteoporosis: Novel Preventive and Therapeutic Approaches. *Antioxidants.* 2023;12(2).
 21. Syarif RD, Kusumaningsih T, Arundina I. Changes in osteoblast and osteoclast cell count after *moringa oleifera* leaf extract administration during orthodontic tooth movement. *J Dentomaxillofacial Sci.* 2020;5(2):98-102.