

A comparative evaluation of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear Kappa B ligand during orthodontic movement

Evaluasi komparatif osteoprotegerin dan aktivator reseptor ligan Kappa B nuklir selama gerakan ortodontik

Ketut Virtika Ayu, Norman Hidajah

Orthodontic Department

Faculty of Dentistry, Mahasaraswati Denpasar University

Denpasar, Indonesia

Corresponding author: **Ketut Virtika Ayu**, e-mail: drg.virtika@unmas.ac.id

ABSTRACT

Orthodontic tooth movement is a continuous and balanced process characterized by bone deposition and bone resorption respectively on tension and compression sites. This article is aimed to show the comparative of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear kappa B ligand (RANKL) during orthodontic tooth movement. Literature review was conducted by collecting various information regarding the topic and perform the synthesis. Several studies have shown the ratio concentration of RANKL to that OPG in gingival crevicular fluid was significantly higher than control sites. It was concluded that the OPG and RANKL expression during orthodontic movement varies at different time intervals and according to the type of force delivery system.

Keywords: orthodontic tooth movement, OPG, RANKL

ABSTRAK

Pergerakan gigi ortodonti merupakan proses yang bersinambung dengan adanya pembentukan dan resorpsi tulang pada daerah tarikan dan tekanan. Artikel ini ditujukan untuk menunjukkan perbandingan osteoprotegerin (OPG) dan RANKL selama pergerakan gigi ortodonti. Studi pustaka dilakukan dengan mengumpulkan beberapa informasi dari beberapa pustaka yang sesuai dengan topik dan untuk menentukan penyatuan beberapa pandangan dari peneliti sebelumnya secara selaras. Beberapa studi menunjukkan bahwa konsentrasi RANKL dan OPG pada *gingival crevicular fluid* lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pada kelompok kontrol. Disimpulkan bahwa ekspresi OPG dan RANKL selama pergerakan gigi ortodonti berbeda tergantung interval dan jenis tekanan yang diberikan pada pergerakan gigi ortodonti.

Kata kunci: pergerakan gigi ortodonti, OPG, RANKL

Received: 20 December 2022

Accepted: 12 April 2023

Published: 1 December 2023

PENDAHULUAN

Selama perawatan ortodonti, ligamen periodontal merespon dengan cepat terhadap tekanan mekanis dengan perubahan metabolik yang memungkinkan pergerakan gigi. Respon ini dimediasi oleh beberapa sitokin dan enzim inflamasi, yang bertanggung jawab untuk remodeling jaringan ikat.¹⁻³ Sitolin dan eikosanoid terlibat dalam semua tahap inflamasi, mulai dari inisiasi hingga resolusi. Sitolin pro-inflamasi, seperti interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, TNF α , interferon- γ dan GM-CSF, menginduksi tanda klasik inflamasi melalui vasodilatasi dan jaringan. invasi oleh leukosit; IL-1, TNF- α dan IL-6 merangsang resorpsi tulang melalui peningkatan regulasi RANKL. RANKL diproduksi oleh osteoblas dan berikatan dengan *receptor activator of nuclear factor kappa-B* (RANK) pada prekursor osteoklas yang menyebabkan pematangan pada osteoklas. Namun, ini diimbangi oleh produksi osteoblastik OPG, yang berfungsi sebagai reseptor umpan untuk RANKL, sehingga menghambat diferensiasi osteoklas. Zat-zat ini dapat dipantau dengan analisis komposisi cairan sulkus gingiva (CSG) yang memberikan prediksi mediator inflamasi non-invasif.^{4,5}

Remodeling tulang setelah gaya ortodonti dimulai dengan aktivasi perubahan vaskular, sintesis sitokin,

prostaglandin, dan faktor pertumbuhan. Pergerakan gigi awal difasilitasi oleh reaksi inflamasi aseptik akut. Tulang diresorpsi di daerah-daerah bertekanan di sisi ke arah mana gaya diarahkan, dan diendapkan di daerah-daerah tarik pada posisi kontralateral. Dengan cara ini, pergerakan gigi melalui tulang difasilitasi.^{1,3}

Penyelidikan tentang biologi tulang mengidentifikasi sitokin/reseptor sitokin dalam keluarga *tumor necrotizing factor* (TNF) yang diperlukan untuk mengontrol remodeling tulang. Osteoklastogenesis terutama diinduksi oleh salah satu reseptor ini, RANKL, yang berikatan dengan RANK, yang terletak pada permukaan osteoklas dan prekursor osteoklas. Pengikatan ini meningkatkan perlekatan osteoklas ke tulang dan meningkatkan kelangsungan hidup mereka.⁶ Aktivitas RANKL dikendalikan oleh reseptor umpan larut, osteoprotegerin (OPG), yang menghambat aktivasi RANKL dari osteoklastogenesis.⁶⁻⁸ Studi terbaru berfokus pada peran OPG dan RANKL pada penyakit periodontal dan selama pergerakan gigi ortodonti.^{2,9,10} Remodeling tulang dikendalikan oleh keseimbangan antara pengikatan RANK-RANKL dan produksi OPG, sehingga penting untuk menjelaskan respons sel di area tegangan dan tekanan ligamen periodontal selama pergerakan gigi ortodonti.

Pada kajian pustaka ini ditunjukkan beberapa pe-

Research

nelitian yang mengevaluasi rasio OPG dan RANKL pada sisi tekanan atau resorpsi dan pada sisi tarikan (aposisi) selama pergerakan gigi dengan alat ortodonti berlangsung selama kurun waktu tertentu yakni dalam beberapa jam, hari maupun beberapa minggu.

TINJAUAN PUSTAKA

Osteoblas dan osteoklas adalah sel khusus yang masing-masing bertanggung jawab untuk pembentukan dan resorpsi tulang. Banyak peneliti telah mempelajari interaksi antara 2 tipe sel ini.^{11,12} Baru-baru ini, OPG dan RANKL terbukti memainkan peran penting dalam remodeling tulang; OPG adalah anggota dari keluarga reseptor faktor nekrosis tumor dan reseptor umpan larut melawan RANKL. Ini diproduksi oleh osteoblas dan sel-sel lain dan telah ditemukan menjadi faktor kunci dalam penghambatan diferensiasi dan aktivasi osteoklas.¹³⁻¹⁵ Sebaliknya, RANKL, yang diekspresikan pada permukaan osteoblas, mengaktifkan diferensiasi sel-sel praosteoklastik menjadi osteoklas dewasa sehingga meningkatkan resorpsi tulang.^{12,15} Aktivasi sel klastik diatur oleh aktivasi aktivator reseptor NF- κ B yang akan berikatan dengan dan merangsang jalur diferensiasi dan pensinyalan dalam prekursor sel klastik. Pengikatan OPG ke RANKL menghambat genesis sel klastik, sehingga mencegah hubungan RANKL dengan aktivator reseptor NF- κ B.¹⁶ Studi terbaru menunjukkan bahwa regangan mekanis berperan penting dalam regulasi sintesis OPG dan ekspresi RANKL. Dalam pergerakan gigi saat kekuatan mekanik diterapkan, sel ligamen periodontal menghasilkan sitokin selama remodeling tulang.

Pergantian tulang normal dan massa tulang yang stabil bergantung pada keseimbangan antara OPG dan RANKL.¹⁷ Baru-baru ini ditunjukkan bahwa secara *in vivo* bahwa rasio konsentrasi RANKL terhadap OPG dalam CSG secara signifikan lebih tinggi pada penderita penyakit periodontal dibandingkan pada subjek sehat. Grimaud dkk menunjukkan bahwa ketidakseimbangan dalam sistem OPG dan RANKL mungkin memainkan peran dalam mekanisme resorpsi tulang. Rasio OPG dan RANKL mungkin menjadi penentu utama resorpsi tulang.¹⁸⁻²⁰ Menariknya, hasil penelitian oleh Enhos et al menunjukkan bahwa rasio OPG/RANKL memiliki sedikit peningkatan sehubungan dengan level sebelum pemasangan implan *miniscrew*. Level OPG dan RANKL bervariasi akibat dari penerapan kekuatan. Selain itu, rasio OPG dan RANKL stabil di sekitar implan *miniscrew*.¹²

Pergerakan gigi ortodonti dihasilkan dari remodeling ligamen periodontal dan tulang alveolar yang diinduksi oleh stres mekanik terapeutik.^{21,22} Burstone menyatakan bahwa meskipun derajat dan lokasi regangan fisik ini dapat memengaruhi derajat respon sel, berdasarkan penelitian menyeluruh pada manusia menerima

bahwa pergerakan gigi ortodonti mengikuti pola waktu tertentu dengan 3 fase; fase awal 24 jam hingga 2 hari setelah penerapan kekuatan yang menunjukkan perpindahan gigi yang cepat dalam ruang ligamen periodontal atau pembengkokan tulang alveolar; fase lag, berlangsung 4-20 hari, dengan tingkat perpindahan gigi yang relatif rendah atau tidak ada perpindahan yang dihasilkan oleh hialinisasi ligamen periodontal di area kompresi; dan fase akselerasi atau *postlag* yaitu kecepatan pergerakan gigi ortodonti meningkat secara bertahap atau tiba-tiba setelah pengangkatan jaringan hialin yang terbentuk selama fase kedua. Namun, studi eksperimental pada hewan telah menunjukkan fase keempat setelah gerakan akselerasi, bernama fase linier, dimulai sekitar 40 hari setelah penerapan gaya awal selama pergerakan gigi ortodonti berlanjut, mungkin karena resorpsi tulang secara langsung.^{23,24} Di antara *biomarker* ini, baik RANKL dan OPG terbukti menjadi kunci pengatur remodeling tulang selama pergerakan gigi ortodonti.^{22,24} RANKL diproduksi oleh sel-sel T osteoblastik, stroma, dan teraktivasi, adalah faktor penting untuk pembentukan, fusi, aktivasi, dan kelangsungan hidup osteoklas, sehingga menghasilkan tulang resorpsi dan pengeroposan tulang. RANKL mengaktifkan reseptor spesifiknya RANK, yang terletak di osteoklas dan sel dendritik, dan kaskade pensinyalannya. Efek dari RANKL dilawan oleh OPG yang diproduksi oleh sel-sel osteoblastik, hematopoietik, dan imun yang bertindak sebagai reseptor penetral yang larut, sehingga menghasilkan penghambatan tahap terminal diferensiasi osteoklas, penekanan aktivasi matriks osteoklas, dan induksi apoptosis. Dengan cara ini, remodeling tulang dikendalikan oleh keseimbangan antara pengikatan RANK-RANKL dan produksi OPG.²⁴

PEMBAHASAN

Pada penelitian oleh Tuncer dkk yang dirancang untuk mengevaluasi ekspresi OPG dan RANKL di CSG pada sisi tegangan/tarikan/*tension* (mesial) dan tekanan/*pressure* (distal) dalam kurun waktu 1 jam, 24 jam, 168 jam dan 1 bulan setelah aplikasi ortodonti secara kontinyu.³ Penelitian tersebut mengidentifikasi bahwa stimulus mekanik menginduksi remodeling jaringan ikat melalui *up-regulation* sel di jaringan ligamen periodontal, tempat resorpsi dan aposisi tulang alveolar dipicu. OPG dan RANKL adalah sitokin yang mengatur osteoklastogenesis; RANKL adalah faktor pro-resorptif, dan OPG adalah agen osteoprotektif yang kuat. Pergerakan gigi ortodonti difasilitasi oleh resorpsi tulang di daerah tekanan di sisi ke arah gaya itu diarahkan, dan deposisi di daerah tarikan di posisi kontralateral.²⁵ Dalam penelitian tersebut, perubahan tingkat OPG dan RANKL antara sisi tegangan/tarikan (mesial) dan tekanan (distal) gigi selama fase awal pergerakan orto-

donti dinilai untuk mengevaluasi apakah perbedaan tekanan yang diberikan pada periodonsium direfleksikan oleh perbedaan komposisi CSG.

Rasio konsentrasi OPG dengan RANKL tidak ada yang lebih tinggi secara signifikan di sisi mesial pada jam pertama dibandingkan dengan distal, yang mungkin menunjukkan regulasi diferensial OPG dan RANKL dalam sel ligamen periodontal. Peningkatan rasio ini disebabkan oleh pengurangan perekrutan osteoklas dan penurunan rasio menunjukkan peningkatan resorpsi tulang osteoklastik.²⁴ Hasil penelitian Tuncer et al mirip dengan penelitian Tan et al, yang mengamati rasio OPG/RANKL yang lebih tinggi pada sisi ketegangan yang menurun pada minggu pertama dan meningkat seiring waktu hingga 15 hari masa pemeriksaan. Dalam penelitian tersebut, terjadi peningkatan tajam pada jam pertama, sedikit penurunan selama satu minggu yang diikuti oleh peningkatan pada bulan pertama. Ini mendukung bahwa pergerakan gigi terkait dengan regulasi diferensial OPG dan RANKL di ligamen periodontal.^{3,24}

Kawasaki et al dan Nishijima et al menyelidiki tingkat RANKL dan OPG di CSG pasien yang menjalani perawatan ortodonti untuk mendistalisasi kaninus atas. Sampel diperoleh 1 jam, 1 hari dan 7 hari setelah penerapan gaya. Kedua penelitian menunjukkan bahwa RANKL meningkat dan OPG menurun setelah 1 hari di tempat kompresi menurut uji ELISA. Garlet et al., menggunakan teknologi PCR waktu-nyata untuk mempelajari ekspresi RANKL dan OPG dalam PDL dari gigi yang diekstraksi 7 hari menggunakan peranti *rapid expansion* Hyrax. Tingkat transkrip RANKL yang lebih besar ditemukan di tempat kompresi daripada tegangan dan tingkat transkrip OPG yang lebih besar di tempat tegangan daripada kompresi. Baik RANKL maupun OPG meningkat pada tempat yang mengalami tegangan dan kompresi dibandingkan dengan gigi kontrol.^{2,5,10}

Perubahan simultan ditemukan pada jumlah sitokin dan *biomarker* metabolisme jaringan dan tulang dalam CSG dari gigi yang menjalani pergerakan gigi ortodonti. Peningkatan signifikan volume CSG ditemukan pada gigi taring, seperti yang telah dilaporkan sebelumnya. Diperkirakan ada efek langsung pada pembuluh darah, sehingga meningkatkan volume CSG melalui transudat serum. Beberapa penelitian telah mencatat indeks periodontal tetapi yang memiliki, melaporkan sedikit perubahan. Dalam penelitian ini, perdarahan meningkat secara signifikan hanya pada penempatan kekuatan distal, menunjukkan efek langsung pada jaringan lunak.⁵

Kecepatan terbesar pergerakan gigi terlihat 4 jam setelah penerapan gaya distalisasi. Gerakan kemudian melambat selama 7 dan 42 hari, mungkin menggambarkan bahwa pada 4 jam gigi berada pada fase pertama pergerakan dan titik waktu berikutnya adalah selama fase kedua dan ketiga.^{5,23} RANKL menyebabkan pematangan prekursor osteoklas menjadi osteoklas dewasa; suatu proses yang dihambat oleh produksi osteoblastik OPG, yang berfungsi sebagai reseptor umpan untuk RANKL, dengan demikian menghambat diferensiasi osteoklas. Grant et al telah menemukan bahwa *biomarker* metabolisme tulang tidak berkorelasi secara signifikan dengan kecepatan gerakan; namun perubahan terbesar level OPG terlihat dalam 4 jam setelah penerapan kekuatan. RANKL meningkat 42 hari pascapenerapan paksa; mungkin menunjukkan aktivasi osteoklas dan resorpsi tulang pada awal fase 3 pergerakan gigi. Situs ketegangan yang berdekatan dengan gigi taring menunjukkan peningkatan IL-1 β , IL-8, TNF α yang signifikan dari 4 jam menjadi 42 hari setelah penerapan kekuatan.⁵

Disimpulkan bahwa ekspresi OPG dan RANKL selama pergerakan gigi ortodonti berbeda tergantung interval dan macam-macam tekanan yang diberikan pada pergerakan gigi ortodonti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Garlet TP, Coelho U, Silva JS, Garlet GP. Cytokine expression pattern in compression and tension sites of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *Eur J Oral Sci* 2007; 115: 355-62.
2. Nishijima Y, Yamaguchi M, Kojima T, Aihara N, Nakajima R, Kasai K. Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. *Orthod Craniofac Res* 2006; 9: 63-70.
3. Tuncer BB, Özdemir BÇ, Boynueğri D, Karakaya İB, Ergüder İ, Yücel AA, et al. OPG-RANKL levels after continuous orthodontic force. *Gazi Med J* 2013; 24: 33-6.
4. Boyle W, Simonet W, Lacey D. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-42.
5. Grant M, Wilson J, Rock P, Chapple I. Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthodont* 2012; suppl: 1-8.
6. Dunn MD, Park CH, Kostenuik PJ, Kapila S, Giannobile WV. Local delivery of osteoprotegerin inhibits mechanically mediated bone modeling in orthodontic tooth movement. *Bone* 2007; 41: 446-55.
7. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-19.
8. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Goto M, et al. A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function. *Bone* 1999; 25: 109-13.
9. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H, Capone M, et al. Receptor activator NF KB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodontol Res* 2003; 38: 380-7.
10. Kawasaki K, Takahashi T, Yamaguchi M, Kasai K. Effect of aging on RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res* 2006; 9: 137-42.
11. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANSE/RANKL, regulates os-

Research

- teoclast differentiation and function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;256: 449-55.
12. Enhos S, Veli I, Cakmak O, Ucar FI, Alkan A, Uysal T. OPG and RANKL levels around miniscrew implants during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2013;144: 203-9.
 13. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinol* 2001;142:5050-5.
 14. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001;79:243-53.
 15. Qu Z, Andrukhov O, Laky M, Ulm C, Matejka M, Dard M, et al. Effect of enamel matrix derivative on proliferation and differentiation of osteoblast cells grown on the titanium implant surface. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111:517-22.
 16. Arana-Chavez VE, Bradaschia-Correa V. Clastic cells: mineralized tissue resorption in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41:446-50.
 17. Trouvin AP, Goëb V. Receptor activator of nuclear factor-kB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Interv Aging* 2010;5:345-54.
 18. Mogi M, Ootogoto J, Ota N, Togari A. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res* 2004;83:166-9.
 19. Grimaud E, Soubigou L, Couillaud S, Coipeau P, Moreau A, Passuti N, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) ratio is increased in severe osteolysis. *Am J Pathol* 2003;163:2021-31.
 20. Xu Y, Wu T, Chen Y, Zhang Z. Regulation of the response of the adult rat condyle to intermaxillary asymmetric force by the RANKL-OPG system. *Angle Orthod* 2009;79:646-51.
 21. Kanzaki H, Chiba M, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, Mitani H. Local OPG gene transfer to periodontal tissue inhibits orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2004;83:920-5.
 22. Tan L, Ren Y, Wang J, Jiang L, Cheng H, Sandham A, et al. Osteoprotegerin and ligand of receptor activator of nuclear factor kappaB expression in ovariectomized rats during tooth movement. *Angle Orthod* 2009;79:292-8.
 23. Burstone CJ. The biomechanics of tooth movement. In: Kraus BS, Riedel RA, editors. *Vistas in orthodontics*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1962. p.197-213.
 24. Florez-Moreno GA, Isaza-Guzman DM, Tobon-Arroyave SI. Time related changes in salivary levels of the osteotropic factors sRANKL and OPG through orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2013;143: 92-100
 25. Baud'huin M, Lamoureux F, Duplomb L, Rédini F, Heymann D. RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmunology and vascular diseases. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 2334-50.