

STUDI PUSTAKA

Efek pemakaian bisphosphonate pada pergerakan gigi ortodonti

Dini Anggraini* dan Haru Setyo Anggani**

*Program Studi Spesialis Ortodonsi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

**Departemen Ortodonsi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

*Jl Salemba Raya No. 4 Jakarta, Indonesia; e-mail: dinianggraini183@yahoo.com

ABSTRAK

Pergerakan gigi penjangkaran yang tidak diinginkan atau relaps gigi-geligi pasca perawatan ortodonti, merupakan salah satu efek samping yang tidak diharapkan. Berbagai alat mekanik ortodonti telah digunakan guna mencegah hilangnya penjangkaran, baik alat ekstra oral dan intra oral. Namun, pada penggunaan alat-alat ini masih dijumpai kehilangan penjangkaran dan menimbulkan efek-efek samping seperti resorpsi akar, lesi white spot, karies, gingivitis dan sebagainya. Selain alat mekanik, agen farmakologi juga potensial untuk menyediakan penjangkaran. Agen farmakologi terbaru yang dapat menghambat pergerakan gigi ortodonti adalah Bisphosphonate. Penulis melakukan studi literatur ini guna mengetahui lebih jauh tentang senyawa Bisphosphonate dan efek farmakodinamik serta farmakokinetiknya sehingga mungkin dapat dijadikan sebagai agen farmakologi guna menghambat pergerakan gigi ortodonti. Hasil penelusuran pada berbagai pustaka menunjukkan bahwa Bisphosphonate dapat menghambat pergerakan gigi ortodonti. Temuan ini membuka peluang penggunaan Bisphosphonate guna menambah sifat penjangkaran pada perawatan ortodonti. Namun perlu penelitian lebih lanjut, agar senyawa ini dapat digunakan secara klinik untuk menghambat pergerakan gigi ortodonti.

Kata kunci: bisphosphonate, perawatan ortodonti, pergerakan gigi

ABSTRACT: *Effect of bisphosphonate administrations on orthodontic tooth movement. Undesirable movement of anchorage tooth or dental relapse of the moved tooth to its initial position after orthodontic treatment are the some unexpected side effects. Various mechanical appliances have been used to prevent anchorage loss, both extra oral and intra oral appliance. However, even with the use of all of these appliances, anchorage loss and other unexpected side effects such as root resorption, white spot lesion, caries, gingivitis, etc were still can be found. Besides mechanical appliances, pharmacological agent also has potential to provide anchorage. The most recent pharmacological agent that can prevent orthodontic tooth movement is Bisphosphonate. The author conduct this literature study in order to have further understanding about bisphosphonate and its pharmacodynamics and pharmacokinetics effects as pharmacological agent to hamper orthodontic tooth movements. Literature studies from numerous references show that Bisphosphonate can prevent orthodontic tooth movement. This finding opens the opportunity of Bisphosphonate administration in order to increase anchorage properties during orthodontic treatment. However, the use of Bisphosphonate clinically to prevent orthodontic tooth movement still require further research.*

Keywords: bisphosphonate, orthodontic treatment, tooth movement

PENDAHULUAN

Mekanoterapi perawatan ortodonti menyangkut juga fungsi penjangkaran dan fungsi penjangkaran adalah suatu hal yang penting. Merupakan suatu tantangan untuk menghasilkan suatu sistem gaya ortodonti yang dapat memaksimalkan pergerakan gigi yang diinginkan tanpa kehilangan penjangkaran. Beberapa ahli telah mengajukan berbagai alat mekanik untuk mencegah hilangnya penjangkaran baik alat intra oral atau ekstra oral. Akan tetapi masih sering terjadi kehilangan penjangkaran dan menimbulkan efek-efek samping seperti resorpsi akar, lesi white spot, karies, gingivitis dan sebagainya.^{1,2,3,4,5}

Dari beberapa penelitian, diketahui akan adanya agen farmakologi baru yang

memberikan suatu inspirasi untuk mendapatkan solusi guna menghambat pergerakan gigi penjangkaran yang tidak dikehendaki. Agen farmakologi ini adalah senyawa sintesis Bisphosphonate. Bisphosphonate merupakan inhibitor resorpsi tulang potensial yang sering digunakan untuk mengobati kelainan metabolisme tulang.^{5,6} Penulis tertarik melakukan studi literatur lebih jauh mengenai Bisphosphonate dan efek farmakodinamik serta farmakokinetiknya sehingga mungkin akan membuka peluang dikembangkannya senyawa ini sebagai cara menghambat pergerakan gigi penjangkaran secara local.

TINJAUAN PUSTAKA

Bisphosphonate memiliki struktur kimia Phosphate-Carbon-Phosphate, yang resisten terhadap enzim-enzim pelarut dan dapat berikatan dengan kristal tulang Hydroxyapatite.⁷ Sebagaimana terlihat pada Gambar 1.⁸ (Lihat Gambar 1).

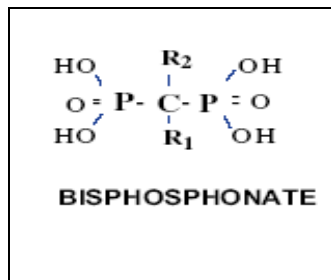
Terdapat 2 (dua) tipe Bisphosphonate yaitu Bisphosphonate Nitrogen dan Bisphosphonate Non-Nitrogen sebagaimana terlihat pada Gambar 2 di bawah ini.¹⁰ (Lihat Gambar 2).

Generasi awal Bisphosphonate (Etidronate dan Clodronate) merupakan Bisphosphonate Non-Nitrogen yang memiliki potensi inhibitor resorpsi tulang yang rendah. Sebaliknya, Bisphosphonate Nitrogen (Pamidronate, Ibandronate dan Asam Zoledronate) merupakan inhibitor resorpsi

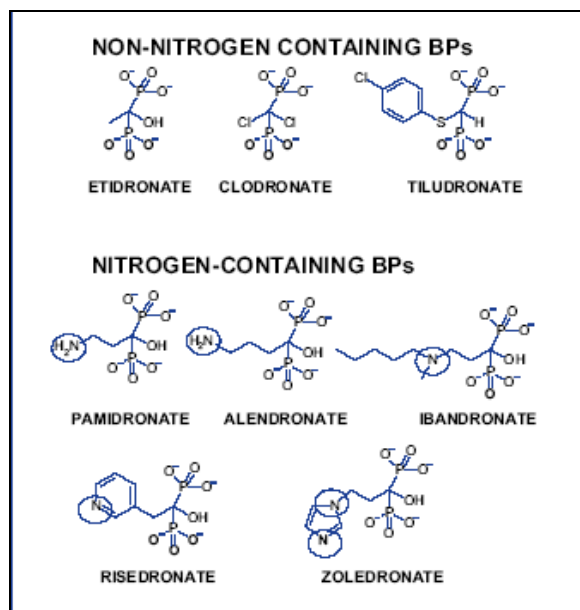
tulang 100-10.000 kali lebih tinggi dibandingkan Bisphosphonate Non-Nitrogen.⁸

Efek farmakodinamik Bisphosphonate adalah mengurangi tingkat resorpsi dan aposisi tulang. Keadaan ini terjadi selama pasien mendapat pengobatan dengan Bisphosphonate secara sistemik.^{9,11}

Efek farmakokinetik Bisphosphonate ditinjau dari bioavailabilitas oral sangat rendah (kurang dari 2%), sedangkan standart intra vena (100%).¹² Setelah Bisphosphonate terikat pada tulang, senyawa tersebut dalam keadaan tidak aktif sampai dilepaskan selama proses remodeling tulang. Senyawa yang dilepaskan dapat ditransmisikan ke dalam osteoklas atau berikatan dengan area Hydroxyapatite lain yang terekspos dan bisa juga diekskresikan melalui ginjal.



Gambar 1. Struktur Kimia Bisphosphonate
(diambil dari Papapoulos, 2008)⁹



Gambar 2. Tipe Bisphosphonate
(di ambil dari Papapoulos, 2008)⁹

Ketika Bisphosphonate ditransmisikan ke osteoklas, senyawa ini akan menghambat fungsi sel dan memperpendek waktu hidup sel. Jumlah senyawa yang dilepaskan tergantung pada tingkat remodeling tulang.^{12,13}

Penelitian-penelitian pada tahun 1990 an menunjukkan aksi seluler Bisphosphonate terutama pada osteoklas. Aksi Bisphosphonate Non-Nitrogen dalam menghambat aktivitas osteoklas adalah dengan cara bergabung bersama *Adenosine Triphosphate* (ATP) dan menghasilkan metabolit seperti nukleotida AppCp yang menimbulkan efek toksik pada osteoklas, sehingga mengakibatkan apoptosis (kematian sel) osteoklas.^{14,9}

Berbeda dengan Bisphosphonate Non-Nitrogen, Aksi Bisphosphonate Nitrogen terhadap osteoklas adalah dengan mengakibatkan perubahan pada *cytoskeleton* osteoklas, seperti hilangnya *ruffled border* dan terputusnya cincin actin sehingga osteoklas menjadi tidak aktif dan mengalami apoptosis. Aksi ini terjadi karena Bisphosphonate Nitrogen menghambat *Farnesyl Pyrophosphate Synthase* (FPPS). FPPS adalah enzim *Mevalonate* yang bertanggung jawab untuk pembentukan *Guanidine Triphosphatase* (GTP ase). GTP ase penting untuk fungsi dan *survival* osteoklas. Sehingga hal ini secara tidak langsung menekan aktivitas osteoklas.^{9,15,14}

Penelitian-penelitian tentang efek pemakaian Bisphosphonate pada pergerakan gigi ortodonti menunjukkan bahwa pemakaian Bisphosphonate dapat menghambat pergerakan gigi ortodonti.^{2,4,16} Hasil penelitian tersebut didukung oleh Adachi (1994) dan Lee et al (2001) yang menggunakan injeksi lokal Bisphosphonate Risedronate pada hewan coba tikus.^{17,18} Kim et al (1999) dan Sato et al (2000) juga memberikan hasil penelitian serupa, tetapi dengan menggunakan Bisphosphonate Pamidronate.^{19,20} Sedangkan Liu et al (2004) dan Choi et al (2010) menggunakan Bisphosphonate Clodronate yang juga mendukung hasil penelitian ini.^{21,22} Hasil penelitian yang sama juga ditunjukkan oleh Karras et al (2009) dan Kaipatur et al (2013) dengan menggunakan Bisphosphonate Alendronate.^{23,15} Ozturk (2011), Sirsoontorn et

al (2012) dan Ortega et al (2012) juga memberikan hasil penelitian yang mirip dengan menggunakan Bisphosphonate Zoledronate.^{5,24,25}

Akan tetapi hasil penelitian di atas tidak sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Keles et al (2007). Hasil penelitian Keles et al menunjukkan terhambatnya pergerakan gigi ortodonti setelah pemberian Bisphosphonate Pamidronate secara sistemik dan aplikasi gaya ortodonti tidak signifikan. Hal ini mungkin berhubungan dengan jumlah sampel yang lebih sedikit.²⁶

Sementara itu, penelitian Igarashi et al (1994), Kim et al (1999), Sato et al (2000), Lee et al (2001), Liu et al (2004), Keles et al (2007), Fujimura (2009) dan Ozturk et al (2011) lebih jauh lagi secara histologis mengungkapkan bahwa Bisphosphonate mengurangi jumlah osteoklas dan mengubah struktur serta fungsi resorpsi osteoklas selama pergerakan gigi ortodonti.^{2,4,24,18,19,20,21,26}

Sebagai tambahan beberapa penelitian juga mengungkapkan mengenai pengaruh Bisphosphonate terhadap resorpsi akar setelah pergerakan gigi ortodonti. Beberapa peneliti menemukan adanya pengurangan resorpsi akar pada hewan coba tikus yang diberi Bisphosphonate setelah aplikasi gaya ortodonti.^{2,4,21,22,25}

Tetapi penelitian lain yang dilakukan oleh Atatli et al (1996) menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu tidak terdapat pengurangan resorpsi akar pada pemberian Bisphosphonate Alendronate setelah pergerakan gigi ortodonti. Akan tetapi hasil ini harus diperhatikan dengan hati-hati karena jumlah sampel penelitian yang sedikit.⁶

Lebih lanjut penelitian oleh Ortega et al menunjukkan bahwa Bisphosphonate Zoledronate yang diberikan dalam dosis kecil secara lokal dapat menyediakan penjangkaran maksimum dalam penutupan ruang bekas pencabutan. Selain itu terlihat bahwa Bisphosphonate Zoledronate dapat mencegah terjadinya kehilangan tulang pada area pencabutan. Zoledronate merupakan tipe Bisphosphonate Nitrogen terbaru yang memiliki sebuah cincin *heterocyclic*. Obat ini 10.000 kali lebih potensial sebagai anti-

resorpsi dibandingkan Etidronate (Bisphosphonate Non-Nitrogen) dan memiliki afinitas tulang yang paling tinggi dibandingkan dengan tipe Bisphosphonate lainnya.²⁵

Akan tetapi Bisphosphonate juga memiliki beberapa efek samping yang perlu dipertimbangkan.¹⁶ Efek samping Bisphosphonate yang paling potensial adalah Osteonekrosis pada maksila atau mandibula terutama pada penggunaan Bisphosphonate secara intra vena dan oral yang kronis. Terjadinya Osteonekrosis pada tulang maksila dan mandibula disebabkan karena Bisphosphonate juga memiliki sifat *anti-angiogenic*. *Anti-angiogenic* dapat didefinisikan suatu sifat yang dapat menghambat pembentukan pembuluh darah baru. Akumulasi konsentrasi tinggi senyawa ini di dalam jaringan tulang menunjukkan dapat menghambat proliferasi endotelial dan mengurangi pembentukan kapiler serta aliran darah, sehingga hal ini merupakan faktor predisposisi terjadinya Avascular Osteonekrosis. Akan tetapi hasil penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan insiden Osteonekrosis yang rendah.^{12,16,27,28,29,30} Selain itu juga terdapat laporan terjadinya Oesophagitis dan Ulserasi mukosa yang berhubungan dengan penggunaan Bisphosphonate secara oral.^{6,31}

Di sisi lain, beberapa kasus mengenai perawatan ortodonti pada pasien yang mengkonsumsi Bisphosphonate telah dilaporkan. Penelitian Lotwala et al (2012) menunjukkan penggunaan Bisphosphonate berhubungan dengan waktu perawatan ortodonti yang lebih lama terutama pada pasien dengan kasus pencabutan, penutupan ruang yang kurang baik dan kesejajaran akar sulit diperoleh.¹⁶ Dua penelitian lainnya juga menunjukkan kesulitan menutup ruang bekas pencabutan dan sulit mencapai kesejajaran akar gigi pada pasien yang menggunakan Bisphosphonate.²⁴

PEMBAHASAN

Banyak penelitian di bidang kedokteran dan kedokteran gigi berbagai metodologi penelitian yang menunjukkan efek Bisphosphonate dalam menghambat proses resorpsi tulang oleh osteoklas. Beberapa penelitian in vivo di

bidang Kedokteran menunjukkan bahwa Bisphosphonate dapat memelihara struktur tulang trabekular dan tulang kortikal, mengurangi porositas tulang kortikal dan meningkatkan mineralisasi tulang. Di bidang Kedokteran Gigi, Bisphosphonate juga telah banyak diteliti, seperti yang berhubungan dengan bedah implant, Periodontitis dan defek tulang alveolar.

Di bidang ortodonti, penelitian yang dilakukan secara in vivo baik secara lokal atau sistemik pada hewan coba, hasilnya menunjukkan adanya pergerakan gigi yang terhambat. Hal ini memberi makna bahwa penggunaan Bisphosphonate secara tidak langsung dapat menambah sifat penjangkaran pada perawatan ortodonti. Namun dapat juga dimaknai bahwa Bisphosphonate dapat merupakan penghambat dalam perawatan ortodonti sehingga waktu perawatan lebih lama. Terutama pada pasien dengan kasus pencabutan yang mendapatkan terapi Bisphosphonate. Temuan-temuan diatas juga didukung oleh penelitian-penelitian yang menunjukkan hasil bahwa Bisphosphonate mengurangi jumlah osteoklas dan mengubah struktur serta fungsi resorpsi osteoklas. Hal ini yang menjelaskan mengapa pergerakan gigi ortodonti terhambat dan resorpsi akar berkurang. Akan tetapi penelitian lebih lanjut pada manusia dibutuhkan untuk mengkonfirmasi hasil yang diperoleh pada penelitian-penelitian dengan hewan coba.

Selain itu, tetap harus diingat bahwa pada pasien dengan riwayat penggunaan Bisphosphonate harus diberitahukan adanya risiko-risiko yang mungkin terjadi sebelum perawatan ortodonti seperti kemungkinan terjadinya osteonekrosis dan waktu perawatan ortodonti yang lebih lama karena Bisphosphonate dapat menghambat pergerakan gigi ortodonti secara umum.

KESIMPULAN

Hasil beberapa penelitian in vivo dan in vitro menunjukkan Bisphosphonate dapat menghambat pergerakan gigi. Jika Ortodontist dapat memperoleh keuntungan dari Bisphosphonate dan mengesampingkan efek samping yang mungkin terjadi, hal ini mungkin dapat menjadi terobosan baru dalam

menambah sifat penjangkaran dalam perawatan ortodonti. Sehingga sistem gaya ortodonti akan semakin sederhana dan aman serta perawatan ortodonti akan lebih efektif dan efisien. Hal ini tentu saja akan memberi keuntungan baik bagi pasien maupun Ortodontis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Proffit WR. Contemporary Orthodontics. 5th ed. Missouri: Elsevier Mosby; 2013. 278 – 290.
2. Fujimura Y, Kitaura H, Yoshimatsu M, et al. Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *Eur J Orthod*. 2009; 31(6): 572 – 577.
3. Vanarsdall G. Orthodontics current principles and techniques. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2012. 253 – 262.
4. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1994; 106(3): 279 – 289.
5. Ortega AJ a J, Campbell PM, Hinton R, Naidu A, Buschang PH. Local application of zoledronate for maximum anchorage during space closure. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2012; 142(6): 780 – 791.
6. Iglesias-Linares A, Yáñez-Vico R-M, Solano-Reina E, Torres-Lagares D, González Moles MA. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *J Dent*. 2010; 38(8): 603 – 611.
7. Russel RG., Watts N., Ebetino F. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008; 19(6): 733 – 759.
8. Jimi E, Takami M, Hiraga T, Nakamura I, Urade M, Miyamoto Y. The Light and Dark Side of Bisphosphonates. *J Oral Biosci*. 2009; 51(4): 177 – 187.
9. Papapoulos SE. Bisphosphonates : how do they work? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22(5): 831 – 847.
10. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 296(2): 235 – 242.
11. Russell RGG. Bisphosphonates : Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics*. 2014; 119(2): 150 – 162.
12. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007; 131(3): 311 – 320.
13. Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009; 135(1): 16 – 26.
14. Altundal H. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 33: 286 – 293.
15. Kaipatur NR, Wu Y, Adeeb S, Stevenson TR, Major PW, Doschak MR. Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model: a pilot study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013; 144(4): 557 – 567.
16. Lotwala RB, Greenlee GM, Ott SM, Hall SH, Huang GJ. Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2012; 142(5): 625 – 634.
17. Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J Dent Res*. 1994; 73(8): 1478 – 1486.
18. Lee K, Sugiyama H, Imoto S, Tanne K. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *Angle Orthod*. 2001; 71(4): 265 – 273.
19. Kim TW, Yoshida Y, Yokoya K, Sasaki T. An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during

- relapse of experimentally moved rat molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999; 115(6): 645–53.
20. Sato Y, Sakai H, Kobayashi Y, Shibasaki Y, Sasaki T. Bisphosphonate administration alters subcellular localization of vacuolar-type H⁺-ATPase and cathepsin K in osteoclasts during experimental movement of rat molars. *Anat Rec.* 2000; 80(February): 72 – 80.
 21. Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H, Mitani H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod.* 2004; 26(5): 469 – 473.
 22. Choi J, Baek S-H, Lee J-I, Chang Y-I. Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to orthodontic forces: a histomorphometric analysis. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2010; 138(5): 548 – 549.
 23. Karras JC, Miller JR, Hodges JS, Beyer JP, Larson BE. Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 136(6): 843–7.
 24. Ozturk F, Hasan B, Sevinc I, Gumus C. Effects of bisphosphonates on sutural bone formation and relapse: A histologic and immunohistochemical study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 140: 31 – 41.
 25. Sirisoontorn I, Hotokezaka H, Hashimoto M, et al. Orthodontic tooth movement and root resorption in ovariectomized rats treated by systemic administration of zoledronic acid. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012; 141(5): 563 – 573.
 26. Keles A, Grunes B, Difuria C, et al. Inhibition of tooth movement by osteoprotegerin vs. pamidronate under conditions of constant orthodontic force. *Eur J Oral Sci.* 2007; 115(2): 131 – 136.
 27. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel Antiangiogenic Effects of the Bisphosphonate Compound Zoledronic Acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302(3): 1055 – 1061.
 28. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M. Bisphosphonates Inhibit Angiogenesis in Vitro and Testosterone-stimulated Vascular Regrowth in the Ventral Prostate in Castrated Rats. *Cancer Res.* 2002; 62: 6538 – 6544.
 29. Peterson DE, Ph D, Seneda LM. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of Mandibular and Maxillary Bone An Emerging Oral Complication of Supportive Cancer Therapy. *Am Cancer Soc.* 2005; 104: 83 – 93.
 30. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007; 22(10): 10 - 5.
 31. Rinchuse DJ, Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robison JM, Pendleton R. bisphosphonates: A report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2007; 131: 321 – 326.