



Efektivitas Ekstrak Etanol Biji Anggur Merah (*Vitis vinifera*) terhadap Jumlah Fibroblas pada Perawatan Ortodonti

Effectiveness of Grape Seed Ethanol Extract (*Vitis vinifera*) on Fibroblast Number in Orthodontic Treatment

Hilda Herawati,¹ Rhabiah El Fithriyah,² Ahda A. Q. Ruswandi³

¹Departemen Ortodonti Fakultas Kedokteran Gigi Unjani, Cimahi, Indonesia

²Departemen Pedodonti Fakultas Kedokteran Gigi Unjani, Cimahi, Indonesia

³Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Unjani, Cimahi, Indonesia

Email: hilda.herawati@lecture.unjani.ac.id

Received: April 4, 2024; Accepted: June 21, 2024; Published online: June 23, 2024

Abstract: Malocclusion can be solved with orthodontic treatment. In orthodontic treatment, there will be movements motivated by inflammatory responses and tissue responses in the form of resorption and apposition or bone remodeling. Some of the cells responsible for the process are fibroblasts, osteoblasts, and osteoclasts. Grape seeds contain many active compounds that have high levels of antioxidants and phytoestrogens that can increase the division and proliferation of fibroblasts. This study aimed to find out whether grape seed ethanol extract was effective in increasing fibroblast cell count in orthodontic treatment. This was an experimental laboratory study conducted by attaching an elastomer separator and giving 4% ethanol extract of red grape seeds 0.2 ml in seven groups of guinea pigs that met the inclusion criteria and then were evaluated on days 1, 7, and 14. The Anova test showed a p value of <0.001 ($p<0.05$) which meant that there was a statistically significant difference between the treatment groups and the test groups on days 7 and 14. The number of fibroblasts increased from day 1, 7 to day 14. The lowest number of fibroblasts was obtained in the control group (11.7 ± 0.70) while the highest number of fibroblasts was found in the guinea pig group applied rubber separator and given 4% red grape seed extract as much as 0.2ml for 14 days (21.75 ± 1.29). In conclusion, grape seed extract is effective in increasing the number of fibroblasts in orthodontic treatment and is most effective on day 14.

Keywords: grape seed; fibroblasts; malocclusion; orthodontic treatment

Abstrak: Masalah maloklusi dapat diselesaikan dengan melakukan perawatan ortodonti. Pada perawatan ortodonti akan terjadi pergerakan yang dilatarbelakangi oleh respon inflamasi dan respon jaringan berupa resorpsi dan aposisi atau remodeling tulang. Beberapa jenis sel yang bertanggung jawab atas proses tersebut ialah fibroblas, osteoblas, dan osteoklas. Biji anggur mengandung banyak senyawa aktif yang memiliki tingkat antioksidan tinggi dan fitoestrogen yang mampu membantu meningkatkan pembelahan serta proliferasi dari fibroblas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ekstrak etanol biji anggur efektif dalam meningkatkan jumlah sel fibroblas pada perawatan ortodonti. Jenis penelitian ialah eksperimental laboratoris dengan memasang separator elastomer dan memberikan ekstrak etanol biji anggur merah 4% sebanyak 0,2 ml pada tujuh kelompok marmut sesuai kriteria inklusi dan dievaluasi pada hari ke-1, hari ke-7, dan hari ke-14. Uji Anova menunjukkan nilai $p < 0,001$ ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok uji dihari ke-7 dan ke-14. Jumlah fibroblas meningkat dari hari ke-1, ke-7 sampai hari ke-14. Jumlah fibroblas paling rendah didapatkan pada kelompok kontrol ($11,7\pm 0,70$) sedangkan jumlah fibroblas yang paling meningkat terdapat pada kelompok marmut yang diaplikasikan karet separator dan diberi 4% ekstrak biji anggur merah sebanyak 0,2 ml selama 14 hari ($21,75\pm 1,29$). Simpulan penelitian ini ialah ekstrak biji anggur efektif dalam meningkatkan jumlah fibroblas dalam perawatan ortodonti, paling efektif pada hari ke-14.

Kata kunci: biji anggur; fibroblas; malokusi; perawatan ortodonti

PENDAHULUAN

Maloklusi merupakan sebuah bentuk penyimpangan dari standar normal oklusi. Standar normal ditandai dengan terjadinya hubungan harmonis antara gigi geligi pada rahang atas dan gigi geligi pada rahang bawah.¹ Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018 terdapat 57,6% penduduk Indonesia yang memiliki masalah gigi dan mulut, salah satunya ialah prevalensi yang tinggi dari maloklusi sebesar 80%.^{1,2}

Perawatan ortodonti bertujuan untuk memperbaiki relasi rahang atas dan rahang bawah serta susunan gigi yang tidak normal yang biasanya berlangsung selama 1-2 tahun.³ Lamanya perawatan tersebut dapat memberi pengaruh yang besar terhadap kualitas hidup.⁴ Perawatan ortodonti akan merangsang pergerakan gigi yang disebut *orthodontic movement* (OTM). *Orthodontic movement* terjadi akibat adanya proses resorpsi dan aposisi tulang alveolar serta respon ligamen periodontal setelah pemberian gaya dengan mengaplikasikan alat ortodonti. Gaya tersebut akan menyebabkan adanya daerah tekan dan tarikan, kemudian akan terjadi proses remodeling tulang oleh sel-sel osteoblas, osteoklas, dan fibroblas.^{5,6} Kekuatan mekanik dari aplikasi alat ortodonti akan menggerakkan gigi ke arah yang diharapkan. Daya dari alat tersebut merangsang terjadinya reaksi inflamasi sehingga tulang alveolar dan soket gigi akan bergerak menghimpit jaringan ikat periodontal mengakibatkan resorpsi pada tulang alveolar oleh sel osteoklas. Pelebaran ligamen periodontal juga akan terjadi pada daerah tarikan, karena gigi bergerak menjauhi soket menyebabkan terjadinya aposisi oleh sel osteoblas.^{7,8} Sel fibroblas berproliferasi dan membuat produk protein matriks ekstrasel yaitu fibronektin dan susunan kolagen pada sel osteoprogenitor dan ligamen periodontal. Fibroblas yang aktif memiliki kemampuan untuk menyintesis kolagen sebagai bahan untuk membentuk kembali tulang, sementum, dan ligamen periodontal.⁹

Kepercayaan terhadap obat tradisional masih banyak dimiliki oleh berbagai kalangan masyarakat di Indonesia.¹⁰ Tanaman biji anggur merupakan salah satu obat herbal yang dipercaya memiliki banyak kandungan senyawa flavonoid, saponin, tanin, dan, triterpenoid yang terdeteksi pada skrining fitokimia ekstrak biji anggur dengan pelarut etanol.¹¹ Kandungan flavonoid mampu menurunkan kondisi inflamasi, meningkatkan imunitas, dan merangsang peningkatan jumlah fibroblas. Selain kandungan flavonoid, ekstrak biji anggur juga mengandung prostanidin dan reverastrol (fitoestrogen) yang dapat merangsang peningkatan *fibroblast growth factor* serum dan produksi serta pembelahan sel fibroblas. Peningkatan jumlah fibroblas tersebut akan meningkatkan produksi atau sintesis matriks ekstrasel dan kolagen sebagai bahan pembentuk tulang.^{12,13}

Penelitian sebelumnya oleh Gunardi et al¹⁴ melaporkan bahwa 2% ekstrak etanol biji anggur sebanyak 0,1 ml gagal meningkatkan proliferasi osteoblas. Berdasarkan pemaparan tersebut, maka dalam penelitian mengenai efektivitas ekstrak biji anggur merah terhadap jumlah fibroblas tulang alveolar pada perawatan ortodonti menggunakan dosis yang ditingkatkan sebanyak 2 kali.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah eksperimental analitik dengan desain post test only group control yang bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak etanol biji anggur merah terhadap jumlah sel fibroblas tulang alveolar marmut dalam perawatan ortodonti. Subjek penelitian adalah marmut (*Cavia cobaya*) yang telah diadaptasi selama 7 hari di Laboratorium Farmasi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. Variabel bebas adalah ekstrak etanol biji anggur merah 4% (0,2 ml), sedangkan variabel terikatnya adalah jumlah fibroblas pada tulang alveolar marmut. Pengamatan dilakukan dengan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x, setiap preparat didapatkan 5 hasil perhitungan sel fibroblas yang kemudian dijumlahkan dan dibagi lima untuk mendapatkan rata-rata jumlah sel fibroblas pada persediaan. Penelitian melibatkan 7 kelompok: kelompok 1 sebagai kontrol negatif yang tidak diberi perlakuan, kelompok 2 sebagai kontrol positif (aplikasi karet separator dievaluasi pada hari ke-1), kelompok 3 (ekstrak etanol biji anggur merah + aplikasi karet separator dievaluasi pada hari ke-1), kelompok 4 sebagai kontrol positif (aplikasi karet separator dievaluasi pada hari ke-7), kelompok 5 (ekstrak etanol biji anggur merah

+ aplikasi karet separator dievaluasi pada hari ke-7), kelompok 6 sebagai kontrol positif (aplikasi karet separator dievaluasi pada hari ke-14), dan kelompok 7 (ekstrak etanol biji anggur merah + aplikasi karet separator dievaluasi pada hari ke-14). Berdasarkan perhitungan rumus Federer, diperlukan minimal 4 ekor marmut dalam setiap kelompok, sehingga total sampel adalah 28 ekor. Teknik simple random sampling digunakan dalam penelitian ini. Waktu penelitian dilakukan dari bulan Agustus 2023 hingga Januari 2024.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak biji anggur merah terhadap jumlah fibroblas pada perawatan ortodonti. Marmut yang digunakan sebagai subjek penelitian ini berjumlah 28 ekor dan pemilihan subjek dilakukan secara acak sesuai dengan kriteria inklusi. Seluruh marmut yang telah dipilih dibagi menjadi tujuh kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan apapun, kelompok kontrol positif yang hanya diaplikasikan separator ortodonti dan dievaluasi pada hari ke 1, 7 dan 14, serta kelompok yang dipasangkan karet separator dan diberi 4% ekstrak biji anggur merah sebanyak 0,2 ml dan dievaluasi pada hari ke 1, 7 dan 14. Alat ukur yang digunakan sebagai dasar untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol biji anggur merah *Vitis vinifera* ialah jumlah sel fibroblas pada lima lapang pandang.

Tabel 1 memperlihatkan rerata jumlah sel fibroblas pada kelompok penelitian. Jumlah rerata tertinggi didapatkan pada kelompok ekstrak H-14, disusul oleh kelompok ekstrak H-7. Pada kelompok kontrol negatif yang tidak diberi perlakuan, jumlah sel fibroblas cenderung stabil dengan nilai terendah di antara semua kelompok.

Tabel 1. Rerata jumlah sel fibroblas pada kelompok penelitian

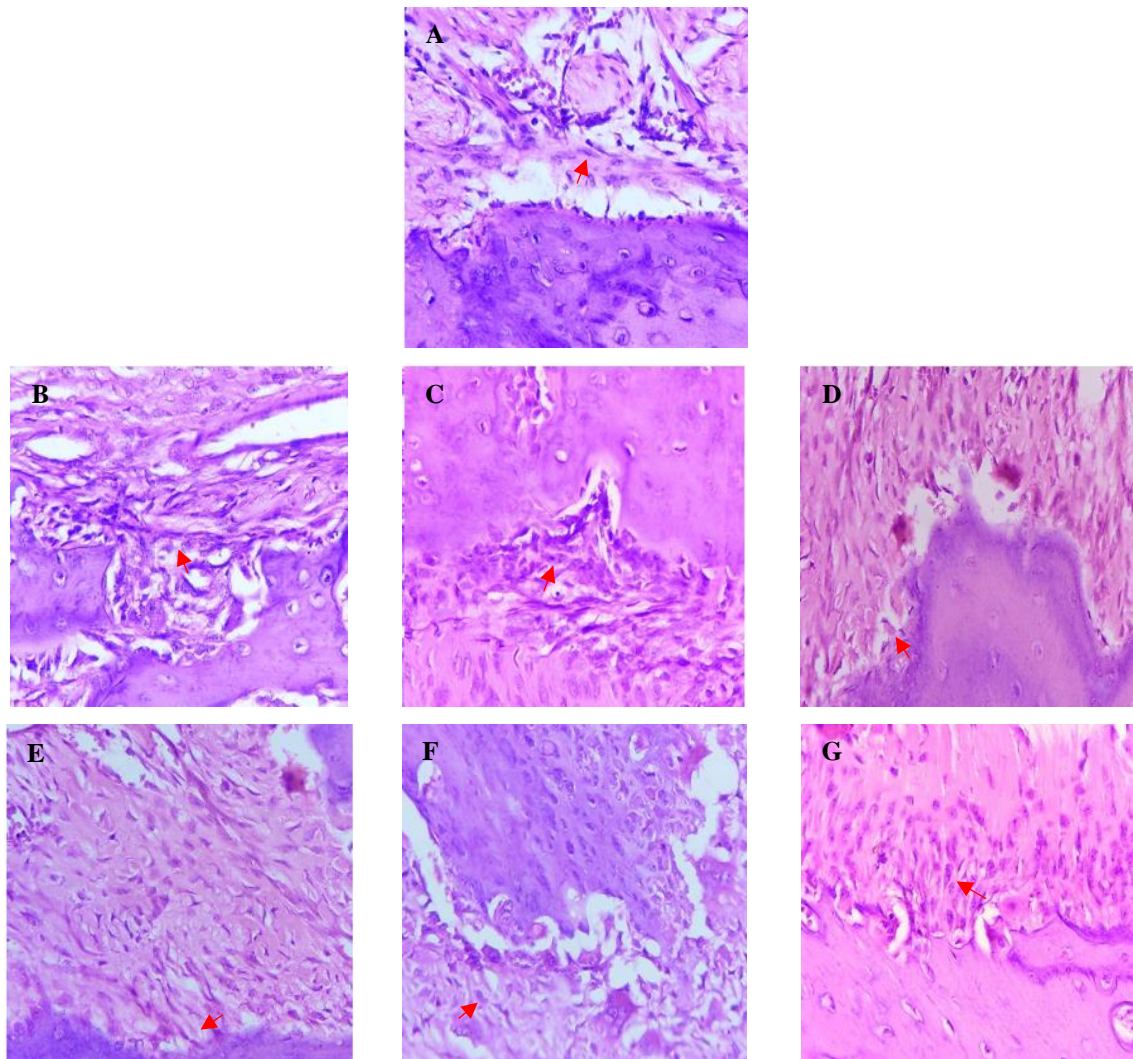
Kelompok	N	Mean ± SD	Nilai p Normalitas	Nilai p Anova
Kontrol negatif	4	11,7±0,70	0,405*	
Separator H-1	4	11,85±1,96	0,790*	
Ekstrak H-1	4	15,1±2,85	0,911*	
Separator H-7	4	15,75±2,99	0,230*	<0,001*
Ekstrak H-7	4	18,95±3,98	0,605*	
Separator H-14	4	15,3±0,77	0,195*	
Ekstrak H-14	4	21,75±1,29	0,056*	

Tabel 2 memperlihatkan hasil uji antar kelompok yang menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif yang dievaluasi pada hari-1 dan hari ke-7 tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok kontrol negatif (p>0,05). Namun, pada hari ke-14, terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif dan negatif (p=0,028<0,05). Kelompok yang menerima perlakuan separator dengan penambahan 4% ekstrak biji anggur merah menunjukkan perbedaan bermakna dari hari pertama hingga hari ke-14 (p<0,05).

Tabel 2. Analisis uji beda antar kelompok

Kelompok	Normal	Separator H-1	Ekstrak H-1	Separator H-7	Ekstrak H-7	Separator H-14	Ekstrak H-14
Normal		0,923	0,037*	0,055	<0,001*	0,028*	<0,001*
Separator H-1			0,045*	0,067	<0,001*	0,034*	<0,001*
Ekstrak H-1				0,846	0,030*	0,897	<0,001*
Separator H-7					0,020*	0,746	<0,001*
Ekstrak H-7						0,039*	0,055
Separator H-14							<0,001*
Ekstrak H-14							

Gambar 1 memperlihatkan hasil sediaan mikroskopik dengan pewarnaan *hematoxylin eosin* pada perbesaran 400x. Panah merah menunjukkan sel fibroblas yang berbentuk kumparan bintang. Gambar (A) menunjukkan kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan apapun; Gambar (B, C, dan D) kelompok kontrol positif yaitu dengan perlakuan pemberian separator tanpa adanya penambahan 4% ekstrak biji anggur merah sebanyak 0,2 ml yang dievaluasi pada hari ke -1, hari ke-7 dan hari ke-14; Gambar (E, F, dan G) kelompok yang diberikan perlakuan aplikasi separator dengan penambahan 4% ekstrak biji anggur merah sebanyak 0,2 ml dan dievaluasi pada hari ke-1, hari ke-7, dan hari ke-14. Pada gambaran mikroskopik terlihat adanya sel fibroblas yang cenderung meningkat dari hari kehari dengan penggunaan 4% ekstrak biji anggur tersebut.



Gambar 1. Hasil sediaan mikroskopik dengan pewarnaan *hematoxylin eosin* pada perbesaran 400x. Panah merah menunjukkan sel fibroblas yang berbentuk kumparan bintang

BAHASAN

Analisis deskriptif penelitian ini menunjukkan terjadi peningkatan jumlah sel fibroblas dari hari ke hari dalam kelompok-kelompok (Tabel 1). Pada kelompok kontrol negatif yang tidak diberi perlakuan, jumlah sel fibroblas cenderung stabil dengan nilai terendah di antara semua kelompok. Kelompok kontrol positif pada hari pertama menunjukkan nilai yang sebanding dengan kontrol negatif, sementara pada hari ke-7, kelompok tersebut memiliki nilai yang mirip dengan kontrol positif pada hari ke-14. Di sisi lain, kelompok yang menerima perlakuan separator dan penambahan ekstrak biji anggur merah mulai menunjukkan peningkatan jumlah sel fibroblas

sejak hari pertama, dengan peningkatan bermakna terjadi di antara hari ke-7 dan hari ke-14.

Analisis uji normalitas menunjukkan bahwa seluruh kelompok dalam penelitian terdistribusi normal, yang mengindikasikan bahwa data dapat diandalkan untuk analisis lanjut. Uji Anova dilakukan untuk membandingkan perbedaan antara kelompok-kelompok dengan nilai signifikansi $p < 0,001$, yang menandakan adanya perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan. Hal ini menegaskan bahwa perlakuan tersebut memengaruhi jumlah sel fibroblas secara statistik bermakna yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji anggur merah berperan dalam peningkatan jumlah sel fibroblas dalam perawatan ortodonti.

Hasil uji antar kelompok menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif yang dievaluasi pada hari-1 dan hari ke-7 tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok kontrol negatif ($p > 0,05$). Namun, pada hari ke-14, terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif dan negatif ($p = 0,028$; $p < 0,05$). Kelompok yang menerima perlakuan separator dengan penambahan 4% ekstrak biji anggur merah menunjukkan perbedaan bermakna dari hari pertama hingga hari ke-14 ($p < 0,05$). Efektivitas peningkatan jumlah sel fibroblas tampak pada hari ke-7 dalam kelompok yang menerima ekstrak biji anggur merah. Perbedaan antara kelompok kontrol positif dan perlakuan ekstrak biji anggur merah bermakna pada semua hari evaluasi, yang menunjukkan efek bermakna dari ekstrak tersebut.

Hasil analisis uji perbedaan antar kelompok menggunakan LSD menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif tidak memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol positif yang diberikan aplikasi separator ortodontik dan dievaluasi pada hari pertama. Hal ini mungkin terjadi karena fase inflamasi yang terjadi pada fase inisial pergerakan gigi, yang ditandai dengan migrasi sel radang atau leukosit dari pembuluh darah ke daerah ligamen periodontal dan tulang alveolar. Fase ini bersifat eksudatif dan biasanya terjadi selama satu hingga dua hari, sedangkan proliferasi sel fibroblas dimulai pada hari ketiga ketika proses inflamasi berlanjut menjadi kronis.¹⁵ Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada hari pertama, kelompok yang menerima perlakuan aplikasi separator dan penambahan 4% ekstrak biji anggur merah menunjukkan perbedaan bermakna dalam jumlah sel fibroblas dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Jumlah rerata fibroblas pada kelompok yang menerima ekstrak biji anggur merah lebih tinggi, yang menunjukkan bahwa senyawa aktif dalam ekstrak tersebut, seperti proantosianidin, flavonoid, dan fitoestrogen, berpotensi untuk mempercepat proliferasi sel fibroblas.^{16,17}

Biji anggur dikenal kaya akan senyawa antioksidan seperti proantosianidin dan resveratrol, yang memiliki peran penting dalam mengurangi kerusakan sel serta merangsang pertumbuhan sel fibroblas.¹⁸ Selain itu, flavonoid dalam biji anggur juga dapat menurunkan reaksi inflamasi dan meningkatkan produksi *fibroblast growth factor*, yang mendukung peningkatan jumlah sel fibroblas.¹² Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa fitoestrogen dalam ekstrak biji anggur dapat menghambat aktivitas enzim *matrix metalloproteinase* yang berperan dalam degradasi kolagen, sehingga membantu mengurangi resorpsi tulang dan meningkatkan mineralisasi tulang yang telah diremodelasi.^{16,19} Penelitian Firdaus et al²⁰ menyatakan bahwa ekstrak biji anggur merah *Vitis vinifera* mengandung senyawa polifenol, vitamin E, dan karotenoid yang membantu meningkatkan pembentukan kolagen dan jumlah sel fibroblas. Gupta²¹ juga menyatakan bahwa terdapat banyak manfaat kesehatan yang dimiliki oleh ekstrak biji anggur, yaitu sifat antimikroba, penyembuhan luka, peningkatan sintesis kolagen, aktivitas kardiovaskular, dan lainnya.

Tabel 1 juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji anggur merah sebanyak 0,2 ml selama 14 hari menghasilkan peningkatan bermakna dalam jumlah sel fibroblas dibandingkan dengan pemberian ekstrak pada hari ke-1 dan hari ke-7. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol biji anggur merah *Vitis vinifera* sebanyak 0,2 ml memiliki potensi untuk mempercepat proses penyembuhan remodeling tulang dan ligamen periodontal pada perawatan ortodonti.

Selama penelitian terdapat beberapa hambatan antara lain sulitnya mendapatkan sampel penelitian karena petani anggur banyak mengembangkan anggur dengan varietas tanpa biji.

SIMPULAN

Penggunaan 4% ekstrak etanol biji anggur merah (*Vitis vinifera*) sebanyak 0,2 ml efektif dalam meningkatkan jumlah sel fibroblas. Pemberian ekstrak biji anggur merah pada konsentrasi tersebut paling efektif dalam meningkatkan jumlah fibroblas tulang alveolar pada evaluasi hari ke-14. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak etanol biji anggur merah memiliki potensi sebagai agen yang mendukung proses penyembuhan remodeling tulang dan ligamen periodontal dalam konteks perawatan ortodonti.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini

DAFTAR PUSTAKA

- Laguhi VA, Anindita PS, Gunawan PN. Gambaran maloklusi dengan menggunakan Hmar pada pasien di Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas Sam Ratulangi Manado. *e-GiGi*. 2014;2(2). Doi: <https://doi.org/10.35790/eg.2.2.2014.5829>
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2018. Available from: <https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/3514/>
- Lestari N, Puspitasari Y, Masdar TA. Hubungan lama penggunaan alat ortodontik cekat terhadap akumulasi plak dan pH saliva mahasiswa FKG - UMI tahun 2017. *As-Syifaa*. 2018;10(01):126-33. Doi: <https://doi.org/10.35790/eg.7.1.2019.23309>
- Rambitan WKD, Anindita PS, Mintjelungan CN. Hubungan pemakaian alat ortodontik cekat dengan status kebersihan gigi dan mulut siswa SMA Kristen 1 Tomohon. *e-GiGi* 2019;7(1):23-8. Doi: [10.35790/eg.7.1.2019.23309](https://doi.org/10.35790/eg.7.1.2019.23309)
- Jiang N, Guo W, Chen M, Zheng Y, Zhou J, Kim SG, et al. Periodontal ligament and alveolar bone in health and adaptation: tooth movement. *Front Oral Biol*. 2015;18:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1159/000351894>
- Judex S, Pongkitwittoon S. Differential efficacy of 2 vibrating orthodontic devices to alter the cellular response in osteoblasts, fibroblasts, and osteoclasts. *Dose-Response*. 2018;16(3):155932581879112. Doi: [10.1177/1559325818792112](https://doi.org/10.1177/1559325818792112)
- Zhang M, Chen X, Zhang Y, Zhao X, Zhao J, Wang X. The potential of functionalized dressing releasing flavonoids facilitates scar-free healing. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9(16):978120 Doi: [10.3389/fmed.2022.978120](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.978120)
- Proffit WR, Fields H, Larson B, Sarver DM. *Contemporary Orthodontics (E-Book)*. Elsevier Health Sciences. 2019.
- Handayani B, Mardanus L. Pengaruh ekstrak propolis dalam meningkatkan fibroblas untuk remodeling di daerah tarikan pada pergerakan gigi Ortodonti. *Denta*. 2016;10(2):142-7. Available from: <https://journal-denta.hangtuah.ac.id/index.php/jurnal/article/view/129/121>
- Adiyasa MR. Pemanfaatan obat tradisional di Indonesia: distribusi dan faktor demografis yang berpengaruh. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan* 2021;4(3):130-8. Doi: [10.18051/JBiomedKes.2021.v4.130-138](https://doi.org/10.18051/JBiomedKes.2021.v4.130-138)
- Fadillah CY, Al-Mukholladun AW, Syafriana V. Aktivitas antifungi ekstrak etanol biji anggur (*Vitis vinifera* L.) terhadap *Candida albicans*. *Sainstech Farma*. 2017;10(1):25-9. Available from: <https://ejournal.istn.ac.id/index.php/sainstechfarma/article/download/800/593>
- Downing LE, Ferguson BS, Rodriguez K, Ricketts ML. A grape seed procyanidin extract inhibits HDAC activity leading to increased Ppara phosphorylation and target-gene expression. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(2):10.1002/mnfr.201600347. Doi: [10.1002/mnfr.201600347](https://doi.org/10.1002/mnfr.201600347)
- Hamida F, Syafriana V, Ramadhani CF, Nanda EV. Aktivitas antibakteri ekstrak biji anggur (*Vitis vinifera* L.) terhadap *Streptococcus mutans* ATCC 31987. *Jurnal Farmasi Etam*. 2021;1(1):50-7. Available from: [article.php \(kemdikbud.go.id\)](https://doi.org/10.35124/bca.2019.19.S2.4877)
- Gunardi OJ, Agustina Putri Kintan A, Soesanto R, Sumarta NPM. Grape seed extract increase osteoblast number in the post-extraction socket healing in rats. *Biochem Cell Arch*. 2019;4877–81. Available from: <https://doi.org/10.35124/bca.2019.19.S2.4877>
- Amin MN, Permatasari N. Aspek biologis pergerakan gigi secara ortodonti. *Jurnal Stomatognatic*. 2016;13(1):22-7. Available from: <https://jurnal.unej.ac.id/index.php/STOMA/article/view/4478>
<https://doi.org/10.35124/bca.2019.19.S2.4877>

16. Sochorova L, Prusova B, Jurikova T, Mlcek J, Adamkova A, Baron M, et al. The study of antioxidant components in grape seeds. *Molecules*. 2020;25(22):5311. Doi: 10.3390/molecules25225311.
17. Zhou DD, Li J, Xiong RG, Saimaiti A, Huang SY, Wu SX, et al. Bioactive compounds, health benefits and food applications of grape. *Foods*. 2022;11:2755. Doi:10.3390/foods11182755
18. Mottaghi P, Nasri P. Antioxidant and bone; protect your future: a brief review. *Iran J Public Health*. 2021;50(9):1783-8. Doi: 10.18502/ijph.v50i9.7049
19. Arief H, Widodo AM. Peranan stres oksidatif pada proses penyembuhan luka. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. 2016;5(2):22-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.30742/jikw.v5i2.338>
20. Firdaus ZN, Alda AA, gunawan IS Potensi kandungan biji anggur dalam mempercepat penyembuhan luka. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional* 2020 :2(2);139-46. Doi: 10.37287/jppp.v2i2.85
21. Gupta M, Dey S, Marbaniang D, Pal P, Ray S, Mazumder B. Grape seed extract: having a potential health benefits. *J Food Sci Technol*. 2020;57(4):1205-15. Doi: 10.1007%2Fs13197-019-04113-w