

**PERAN EKSTRAK BIJI ANGGUR MERAH (*VITIS VINIFERA*)
TERHADAP REMODELING TULANG
(*SCOPING REVIEW*)**

KARYA TULIS AKHIR



Oleh:

ERDIARTI DYAH WAHYUNINGTYAS
NIM. 021918066307

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI ORTODONTI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**PERAN EKSTRAK BIJI ANGGUR MERAH (*VITIS VINIFERA*)
TERHADAP REMODELING TULANG
(*SCOPING REVIEW*)**

KARYA TULIS AKHIR

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Program Studi Ortodonti
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya**

Oleh:

ERDIARTI DYAH WAHYUNINGTYAS
NIM. 021918066307

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr. Ari Triwardhani, drg., M.Sc., Sp.Ort (K)
NIP. 196202021987032001

Pembimbing Serta



Prof. Dr. I G.A. Wahyu Ardani, drg., M.Kes., Sp.Ort(K)
NIP.196308061989022001

**Mengetahui,
Koordinator Program Studi**



Dr. Ervina Restiwulan Winoto, drg., M.Kes., Sp. Ort(K)
NIP. 197407212006042001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI ORTODONTI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

PENETAPAN PANITIA PENGUJI KARYA TULIS AKHIR

Karya Tulis Akhir ini telah diuji pada

Hari : Selasa

Tanggal : 2 Agustus 2022

PANITIA PENGUJI KARYA TULIS AKHIR

Ketua : Prof. Thalca Hamid, drg., MHPed., Sp.Ort(K)., Ph.D

Sekretaris : Dr. Ari Triwardhani, drg., MSc., SpOrt(K)

Anggota : 1. Prof. Dr. I Gusti Aju Wahyu Ardani, drg., M.Kes.,
Sp.Ort(K)
2. Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort(K)
3. Alida, drg., M.Kes., Sp.Ort(K)

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Erdiarti Dyah Wahyuningtyas
NIM : 021918066307
Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti
Fakultas : Kedokteran Gigi
Universitas : Airlangga
Jenjang : Spesialis (Sp)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penelitian tugas akhir saya yang berjudul:

PERAN EKSTRAK BIJI ANGGUR MERAH (*VITIS VINIFERA*) TERHADAP REMODELING TULANG (*SCOPING REVIEW*)

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Apabila suatu saat saya terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Surabaya, 29 Oktober 2022
Yang membuat pernyataan



Erdiarti Dyah W.
NIM 021918066307

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan karya tulis akhir ini yang berjudul "Peran Ekstrak Biji Anggur Merah (*Vitis vinifera*) terhadap Remodeling Tulang (*Scoping Review*)". Bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak senantiasa menjadikan semangat bagi penulis hingga karya tulis akhir ini dapat terselesaikan dengan baik. Pada kesempatan ini, penulis menghaturkan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M. Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Dr. Ari Triwardhani, drg., M. Sc., Sp. Ort(K), selaku Ketua Departemen Ortodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, sekaligus sebagai pembimbing pertama yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, semangat, masukan dan bimbingan yang sangat berharga sampai terselesaikannya karya tulis ini.
3. Dr. Ervina Restiwulan Winoto, drg., M. Kes., Sp. Ort (K) selaku Koordinator Program Studi Spesialis Ortodonti Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
4. Prof. Dr. I G.A. Wahyu Ardani, drg., M. Kes., Sp. Ort (K) selaku Guru Besar Bidang Ortodonti, sekaligus pembimbing kedua yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, masukan, dan bimbingan yang sangat berharga sampai terselesaikannya karya tulis ini.

5. Prof. Thalca Hamid, drg., MHPed., Sp. Ort(K)., Ph.D., dan Prof. Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp. Ort (K) selaku Guru Besar Bidang Ortodonti. Alida, drg., M.Kes., Sp.Ort (K) dan seluruh staf dan instruktur klinik Spesialis Ortodonti Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, pengarahan, bimbingan serta motivasi selama penulis menempuh masa studi di Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti Universitas Airlangga.
6. Kedua orang tua penulis, Bapak Drs. Budi Setyo Sukarno dan Ibu Suliek Indrijarti atas segala dukungan, kasih sayang, serta doa yang luar biasa selama penulis melaksanakan seluruh kegiatan dalam pendidikan dokter gigi spesialis termasuk penyusunan karya tulis akhir ini.
7. Suami saya, Ivan Satria Pratama, dr. dan anak saya, Ravindra Zaydan Pratama atas dukungan, semangat, dan kasih sayang yang tak terhingga yang telah diberikan selama penulis menjalani masa pendidikan.
8. Teman-teman sejawat PPDGS Ortodonti angkatan 2019, serta kakak kelas dan adik kelas yang telah memberikan dukungan kepada penulis.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan karya ilmiah ini, namun penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan menambah pengetahuan dalam bidang studi ortodonti. Akhir kata, penulis memohon saran untuk dapat lebih menyempurnakan karya tulis ilmiah ini.

Surabaya, 12 Juli 2022

Penulis

ABSTRACT

**THE EFFECT OF GRAPE SEED EXTRACT (VITIS VINIFERA)
ON BONE REMODELING
(SCOPING REVIEW)**

Background: Bone remodeling is an active and dynamic process between bone resorption and bone formation that works in balance to maintain mineral homeostasis in the body. If there is an imbalance between these two processes, can lead to impaired bone function, bone fractures, and impaired bone healing. In orthodontics, alveolar bone remodeling is important to preserve the bone mass and prevent post orthodontic relapse. Currently, the use of herbal ingredients is widely developed because it is considered to be safe. Grape seed extract (*Vitis vinifera*) has an active substance, called proanthocyanidine which is an antiinflammatory, high in antioxidants and also beneficial for bone health.

Purpose: To determine the effect of grape seed extract (*Vitis vinifera*) on bone remodeling.

Methods: Data search was conducted on four databases: Scopus, Pubmed, Web of Science and Ebscohost. The inclusion criteria used were research data relevant to the research topic, articles in English, and in vivo experiment. Research that were not meet the above criteria were excluded for this study.

Results: A total of 557 articles were retrieved and 9 articles obtained as the final results.

Conclusion: Grape seed extract (*Vitis vinifera*) affects bone remodeling by inhibiting bone resorption, accelerating bone formation, and increasing bone density in bone loss-risk condition.

Keywords: Grape seed, *Vitis vinifera*, Proanthocyanidin, Bone

ABSTRAK

**PERAN EKSTRAK BIJI ANGGUR MERAH (VITIS VINIFERA)
TERHADAP REMODELING TULANG
(SCOPING REVIEW)**

Latar Belakang: Remodeling tulang adalah suatu proses yang aktif dan dinamis antara resorpsi tulang dan formasi tulang yang berjalan seimbang untuk menjaga homeostasis mineral dalam tubuh. Apabila terjadi ketidakseimbangan antara kedua proses ini, maka dapat menyebabkan gangguan fungsi tulang, fraktur tulang, dan gangguan penyembuhan tulang. Pada bidang ortodonti, remodeling tulang alveolar sangat penting untuk menjaga kepadatan tulang agar gigi berada pada posisi yang stabil. Apabila proses remodeling berlangsung lama atau tidak adekuat maka kepadatan tulang pada daerah tarikan belum optimal sehingga dapat menyebabkan gigi bergerak kembali ke posisi semula atau disebut dengan relaps. Saat ini penggunaan bahan herbal dalam dunia kesehatan banyak dikembangkan karena dianggap dapat meminimalisir efek samping yang ditimbulkan. Ekstrak biji anggur merah memiliki zat aktif proantosianidin yang bersifat antiinflamasi, antioksidan tinggi dan juga bermanfaat bagi kesehatan tulang.

Tujuan: Untuk mengetahui peran ekstrak biji anggur merah (*Vitis vinifera*) terhadap remodeling tulang

Metode: Pencarian data dilakukan pada empat *database*, yaitu: Scopus, Pubmed, Web of Science dan Ebscohost. Kriteria inklusi yang digunakan adalah data penelitian yang relevan dengan topik penelitian, rentang tahun tidak dibatasi, artikel berbahasa Inggris, jenis penelitian *in vivo*.

Hasil: Didapatkan total sebanyak 557 artikel dan didapatkan 9 artikel sebagai hasil akhir.

Kesimpulan: Ekstrak biji anggur merah (*Vitis vinifera*) berperan dalam remodeling tulang dengan menghambat proses resorpsi tulang dan mempercepat formasi tulang pada kondisi *bone loss* sehingga kepadatan tulang meningkat.

Kata kunci: Grape seed, *Vitis vinifera*, Proanthocyanidin, Bone

SUMMARY

Bone remodeling is an important lifelong process for maintaining bone integrity and mineral homeostasis by replacing mature or damaged bone with new bone (Kenkre, 2018). The balance between the process of bone resorption and formation is very important to maintain bone mass. If there is an imbalance between these two processes, bone loss can occur, impaired bone function, bone fractures, and impaired bone healing.

In orthodontics, alveolar bone remodeling is important to maintain bone thickness or bone mass so that the teeth are in a stable position. Bone remodeling in orthodontics is the occurrence of alveolar bone resorption in pressure areas and bone formation in tension areas (Sutjiati et al., 2019). If the remodeling process lasts a long time or is inadequate, it can cause the teeth to move back to their original position or is called relapse after orthodontic treatment (Indriana, 2016). The prevalence rate of relapse after orthodontic treatment is quite high, namely 61.5% (Sheibani et al., 2010).

*In recent years, red grape seed (*Vitis vinifera*) has attracted attention not only in the food industry, but also in public health organizations. Research by Alhasyimi (2019) showed that red grape seed extract (*Vitis vinifera*) could prevent relapse after orthodontic treatment by inhibiting bone resorption (Alhasyimi, 2019). Grape seed extract has been recognized by the Food and Drug Administration (FDA) as Generally Recognized As Safe (GRAS) and is sold commercially as a food supplement and is recorded in Everything Added to Food in the United States (EAFUS) data (Perumalla, 2011).*

*Based on the results of the scoping review that has been obtained, research on the effect of grape seed extract (*Vitis vinifera*) in preventing relapse after orthodontic treatment is still limited. However, these studies prove that grape seeds extract (*Vitis vinifera*) plays a role in bone remodeling improvement. This is presumably because grape seed extract (*Vitis vinifera*) contains strong antioxidants and anti-inflammatory properties. Giving red grape seed extract containing proanthocyanidins can inhibit the release of pro-inflammatory*

cytokines namely $TNF-\alpha$ and $IL-1\beta$ in inflammatory conditions and also affect RANKL and OPG levels. RANKL level decreased, while OPG level increased. Thus, the binding of RANKL to RANK can be inhibited because RANKL binds to OPG which can prevent $Nf-\kappa\beta$ activation and also inhibit the formation of osteoclastogenesis transcription factors, namely c-Fos and NFATc1. So that the mature osteoclast differentiation process is inhibited, bone resorption is inhibited. Conversely, the number of osteoblasts increases, the process of bone formation increases, so that bone density is maintained.

*From the results of the scoping review that has been obtained, it can be concluded that red grape seed extract (*Vitis vinifera*) plays a role in bone remodeling by inhibiting the process of bone resorption, accelerating bone formation, and increasing bone density in bone loss-risk condition*

RINGKASAN

Remodeling tulang merupakan proses penting yang berlangsung sepanjang hidup untuk menjaga integritas tulang dan mempertahankan homeostasis mineral dengan mengganti tulang yang matur atau rusak dengan tulang yang baru (Kenkre, 2018). Keseimbangan antara proses resorpsi dan formasi tulang sangat penting untuk mempertahankan massa tulang. Apabila terjadi ketidakseimbangan antara kedua proses ini, maka dapat terjadi *bone loss*, gangguan fungsi tulang, fraktur tulang, dan gangguan penyembuhan tulang.

Pada bidang ortodonti, remodeling tulang alveolar sangat penting untuk menjaga ketebalan atau massa tulang agar gigi berada pada posisi yang stabil. Yang dimaksud dengan remodeling tulang dalam bidang ortodonti adalah terjadinya resorpsi tulang alveolar pada daerah yang mendapat tekanan dan formasi tulang pada daerah tarikan (Sutjiati *et al.*, 2019). Apabila proses remodeling berlangsung lama atau tidak adekuat maka kepadatan tulang pada daerah tarikan belum optimal sehingga dapat menyebabkan gigi bergerak kembali ke posisi semula atau disebut dengan relaps pasca perawatan ortodonti (Indriana, 2016). Tingkat prevalensi relaps setelah perawatan ortodonti cukup tinggi, yaitu 61,5% (Sheibani *et al.*, 2010).

Beberapa tahun terakhir ini, biji anggur merah (*Vitis vinifera*) telah menarik perhatian tidak hanya pada industri makanan, tetapi juga pada organisasi kesehatan masyarakat. Penelitian oleh Alhasyimi (2019) menunjukkan bahwa ekstrak biji anggur merah (*Vitis vinifera*) memiliki kemampuan untuk mencegah terjadinya relaps pasca perawatan ortodonti dengan menghambat resorpsi tulang (Alhasyimi, 2019). Ekstrak biji anggur telah diakui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai *Generally Recognize As Safe* (GRAS) dan dijual secara komersil sebagai suplemen makanan dan tercatat dalam data *Everything Added to Food in the United States* (EAFUS) (Perumalla, 2011).

Dari hasil *scoping review* yang telah didapatkan, penelitian mengenai pengaruh ekstrak biji anggur (*Vitis vinifera*) dalam mencegah relaps setelah perawatan ortodonti masih terbatas. Namun, penelitian-penelitian tersebut

membuktikan bahwa ekstrak biji anggur (*Vitis vinifera*) berperan dalam perbaikan remodeling tulang. Hal ini diduga karena ekstrak biji anggur (*Vitis vinifera*) mengandung antioksidan kuat dan memiliki sifat antiinflamasi. Dengan pemberian ekstrak biji anggur merah yang mengandung proantosianidin dapat menghambat keluarnya sitokin pro-inflamasi yaitu TNF- α dan IL-1 β pada keadaan inflamasi dan juga mempengaruhi level RANKL dan OPG. Level RANKL menurun, sedangkan level OPG meningkat. Sehingga, ikatan RANKL dengan RANK dapat terhambat karena RANKL berikatan dengan OPG yang dapat mencegah aktivasi Nf- κ β dan juga menghambat terbentuknya faktor transkripsi osteoklastogenesis yaitu c-Fos dan NFATc1. Sehingga proses diferensiasi osteoklas matur terhambat, resorpsi tulang terhambat. Sebaliknya, jumlah osteoblast meningkat, proses formasi tulang meningkat, sehingga kepadatan tulang tetap terjaga.

Dari hasil *scoping review* yang telah didapatkan, dapat disimpulkan bahwa ekstrak biji anggur merah (*Vitis vinifera*) berperan dalam remodeling tulang dengan menghambat proses resorpsi tulang, mempercepat formasi tulang, dan meningkatkan kepadatan tulang pada kondisi dengan resiko tinggi terjadi *bone loss*.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	iii
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
KATA PENGANTAR	v
<i>ABSTRACT</i>	vii
ABSTRAK	viii
<i>SUMMARY</i>	ix
RINGKASAN	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Remodeling Tulang.....	4

2.1.1	RANK, RANKL, OPG <i>Signaling Pathway</i>	7
2.2	<i>Bone Loss</i>	9
2.3	Relaps Ortodonti	10
2.4	Tanaman Anggur.....	14
2.5	Ekstrak Biji Anggur Merah.....	16
BAB 3 KERANGKA KONSEP.....		18
3.1	Kerangka Konsep.....	19
3.2	Keterangan Kerangka Konsep.....	20
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		22
4.1	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	22
4.2	Sumber Informasi.....	23
4.3	Strategi Pencarian.....	23
4.4	Seleksi Studi.....	24
4.5	Alur Penelitian	25
BAB 5 HASIL REVIEW		26
5.1	Hasil Review	26
BAB 6 PEMBAHASAN		28
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....		39
7.1	Kesimpulan	39
7.2	Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA		40

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Hasil <i>Review</i> Penelitian.....	26
---	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Proses Remodeling Tulang.....	7
Gambar 2.2 Interaksi RANK, RANKL, dan OPG.....	9
Gambar 2.3 Struktur Tulang	10
Gambar 2.4 Diagram Pergerakan Gigi.....	11
Gambar 2.5 Tanaman Anggur.....	14

DAFTAR SINGKATAN

ALP	: <i>Alkaline Phospatase</i>
BMU	: <i>Bone Multicellular Unit</i>
EAFUS	: <i>Everything Added to Food in the United States</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GRAS	: <i>Generally Recognize As Safe</i>
GSH	: <i>Gluthatione Sulfihydril</i>
GSE	: <i>Grape Seed Extract</i>
GSPE	: <i>Grape Seed Proanthocyanidine Extract</i>
HIF-1 α	: <i>Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha</i>
MAPKs	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
M-CSF	: <i>Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MMP-8	: <i>Matrix metalloproteinase-8</i>
NFATc1	: <i>Nuclear Factor of Activated T-cells Cytoplasmic 1</i>
NF- $\kappa\beta$	: <i>Nuclear Factor -$\kappa\beta$</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
ON	: <i>Osteonecrosis</i>
OVX	: <i>Ovariectomy</i>
PB	: <i>Point Bending</i>
RANK	: <i>Receptor Activator of NF-$\kappa\beta$</i>
RANKL	: <i>Receptor Activator of NF-$\kappa\beta$ Ligand</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RUNX2	: <i>Runt-related transcription factor 2</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor -α</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Remodeling tulang adalah suatu proses yang aktif dan dinamis antara resorpsi tulang oleh osteoklas dan formasi tulang oleh osteoblas yang berjalan seimbang untuk menjaga homeostasis mineral dalam tubuh (Rucci, 2008). Apabila terjadi ketidakseimbangan antara kedua proses ini, maka dapat menyebabkan gangguan fungsi tulang, fraktur tulang, dan gangguan penyembuhan tulang. Pada bidang ortodonti, remodeling tulang alveolar sangat penting untuk menjaga ketebalan atau massa tulang agar gigi berada pada posisi yang stabil. Yang dimaksud dengan remodeling tulang dalam bidang ortodonti adalah terjadinya resorpsi tulang alveolar pada daerah yang mendapat tekanan dan formasi tulang pada daerah tarikan (Sutjiati *et al.*, 2019). Apabila proses remodeling berlangsung lama atau tidak adekuat maka kepadatan tulang pada daerah tarikan belum optimal sehingga dapat menyebabkan gigi bergerak kembali ke posisi semula atau disebut dengan relaps pasca perawatan ortodonti (Indriana, 2016). Tingkat prevalensi relaps setelah perawatan ortodonti cukup tinggi, yaitu 61,5% (Sheibani *et al.*, 2010).

Cara umum yang dilakukan untuk mencegah relaps setelah pergerakan ortodonti selesai yaitu dengan penggunaan *retainer*. Diperlukan tingkat kepatuhan pasien yang tinggi dan jangka waktu lama untuk penggunaan *retainer*. Selain itu ada beberapa upaya yang bisa dilakukan untuk mencegah relaps yaitu fiberotomi, bedah flap, dan kortikotomi. Beberapa tindakan pembedahan tersebut