

Efek Ekstrak Buah Delima Merah terhadap Jumlah Fibroblas di Ligamen Periodontal Daerah Tarikan Gigi Tikus Wistar Selama Pergerakan Gigi Ortodonti

(The Effect of Red Pomegranate Extract on the Number of Fibroblas in the Periodontal Ligament tension Side of Wistar Rat's Teeth During Orthodontic Tooth Movement)

Dina Nuur Rosyidah¹, Happy Harmono², Herniyati³

¹ Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

² Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

³ Bagian Ortodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

Abstrak

Perawatan ortodonti berperan untuk memperbaiki susunan gigi dengan mekanisme remodeling tulang alveolar dan ligamen periodontal lalu proliferasi fibroblas akan terjadi. Sel fibroblas berperan untuk pembentukan sabut kolagen yang akan menghubungkan gigi dengan tulang. Perawatan ortodonti berlangsung lama sehingga dibutuhkan metode untuk mempercepatnya. Salah satunya dapat menggunakan ekstrak buah delima merah yang mengandung antioksidan. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis efek dan pengaruh lama pemberian ekstrak buah delima merah pada jumlah fibroblas di minggu ke-1, ke-2, ke-3 di ligamen periodontal daerah tarikan gigi tikus wistar selama pergerakan gigi ortodonti. 36 ekor tikus dibagi menjadi 6 kelompok : kelompok dilakukan pemasangan alat ortodonti tanpa pemberian ekstrak buah delima merah selama 1 minggu (A), 2 minggu (B), dan 3 minggu (C), serta kelompok pemasangan alat ortodonti dengan pemberian ekstrak buah delima merah selama 1 minggu (D), 2 minggu (E) dan 3 minggu (F). Pemberian gaya mekanis ortodonti dengan memasang ligatur pada gigi M1 kanan dan kedua gigi insivus Rahang atas. Kemudian M1 digerakkan ke mesial menggunakan *Tension Gauge* untuk mendapatkan gaya sebesar 11,5 grF dengan *Ni-Ti closed coil spring*. Tikus selanjutnya dieutanasia kemudian dibuat sediaan histologi dengan pengecatan *Haematoksin Eosin* (HE). Sel fibroblas diamati pada daerah tarikan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x pada 3 lapang pandang. Rata-rata jumlah fibroblas pada semua kelompok (A, B, C, D, E dan F) mengalami peningkatan serta pada uji LSD diketahui bahwa antar kelompok terdapat perbedaan yang signifikan karena memiliki *p-value* $\leq 0,05$. ekstrak buah delima merah meningkatkan jumlah fibroblas pada daerah tarikan ligamen periodontal dan terjadi peningkatan jumlah fibroblas pada minggu ke-1 hingga minggu ke-3.

Kata Kunci: Buah delima merah, daerah tarikan, fibroblast, gaya mekanis ortodonti

Abstract

Orthodontic useful for repairing the arrangement of teeth by remodeling the alveolar bone and periodontal ligament and then fibroblast proliferation will occur. Fibroblast play a role in the formation of collagen fibers that will connect teeth to bones. Orthodontic takes a long time so it takes a method to speed it up. One of them can use red pomegranate extract which contains antioxidants. This Research purpose to analyze the effect and impact of the duration of administration of red pomegranate extract on the number of fibroblasts in the 1st, 2nd, and 3rd weeks of the periodontal ligament in the tooth-tensioning area of wistar rats during orthodontic tooth movement. 36 rats divided into 6 groups: the group with orthodontic appliance installation without red pomegranate extract for 1 week (A), 2 weeks (B), and 3 weeks (C), and the orthodontic appliance installation group with red pomegranate extract administration for 1 week, weeks (D), 2 weeks (E) and 3 weeks (F). The provision of orthodontic mechanical forces by placing a ligature on the right M1 tooth and both maxillary incisors. Then the M1 is moved mesial using a tension gauge to produce a force of 11.5 grF with Ni-Ti closed coil spring. When the rats were euthanized and histology was made with Haematoxylin Eosin (HE) staining. Fibroblasts were observed by using microscope with 400 magnification in 3 fields of view. The average number of fibroblasts in all groups (A, B, C, D, E and F) increased and in the LSD test it was found that between groups there was a significant difference because it had a *p-value* ≤ 0.05 Red pomegranate extract increase the number of fibroblasts in the periodontal ligament tension area and there is an increase in the number of fibroblasts in the 1st week to the 3rd week.

Keywords: Fibroblasts, orthodontic mechanical force, red pomegranate, tension area

Korespondensi (Correspondence): Dina Nuur Rosyidah. Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember. Jl.Kalimantan No. 37, Tegalboto, Jember. Email: dyna.rossy@gmail.com

Maloklusi adalah penyimpangan letak gigi atau malrelasi lengkung rahang di luar rentang kewajaran yang dapat diterima.¹ Prevalensi maloklusi di Indonesia terbilang sangat tinggi yaitu sekitar 80% dari jumlah penduduk. Hal ini ditambah dengan tingkat kesadaran perawatan gigi yang masih rendah dan masyarakat belum menyadari pentingnya pemeliharaan kesehatan gigi dan mulut.^{2,28} Perawatan ortodonti merupakan suatu perawatan yang memiliki peran untuk memperbaiki susunan gigi sehingga dapat meningkatkan kemampuan fonetik, estetik serta mastikasi.³ Perawatan ortodontik cepat membutuhkan waktu 2 sampai 3 tahun lalu dapat menimbulkan resiko komplikasi yang

terkait dengan perawatan seperti resorpsi akar eksternal, masalah periodontal dan kepatuhan pasien itu sendiri.⁴

Pada saat pemberian gaya mekanis ortodonti dilakukan akan menyebabkan daerah sekitar gigi terbagi menjadi 2 daerah yaitu daerah tekanan dan daerah tarikan. Adanya gaya yang diberikan pada daerah tekanan akan merangsang sel osteoklas untuk melakukan resorpsi tulang alveolar. Setelah proses resorpsi selesai, maka osteoklas akan mengalami apoptosis sehingga proses resorpsi berhenti. Osteoblas di daerah tarikan teraktivasi untuk membentuk tulang baru (aposisi).⁵ Tekanan piranti ortodontik pada tahap awal akan memicu respon vaskular dan

peradangan di ligamen periodontal yang diikuti oleh keluarnya *TNF- α* , *PGE2*, *EGF*, *bFGF* dan enzim matriks *metalloproteinase* (MMP).⁶

Fibroblas adalah sel jaringan ikat yang banyak terdapat dalam ligamen periodontal dan menghasilkan serat-serat kolagen. Proses proliferasi fibroblas dimulai dari hari ke 3 dan mencapai masa puncak pada 1-2 minggu setelah pemberian tekanan.⁷ Peningkatan aktivitas fibroblas akan memicu penambahan sintesis sabut kolagen ligamen periodontal yang dalam fungsi normal berperan untuk perbaikan dan regenerasi.^{8,9} Sabut kolagen sendiri berfungsi sebagai penghubung gigi dengan tulang alveolar. Apabila proliferasi fibroblas mengalami peningkatan maka sintesis sabut kolagen juga mengalami peningkatan sehingga gigi akan bertahan pada posisinya yang baru pada saat pergerakan ortodonti.¹⁰

Selama perawatan ortodonti berlangsung terjadi proses remodeling jaringan periodontal.^{10,11} Proses resorpsi oleh osteoklas yang tetap berlangsung tanpa diikuti pembentukan tulang alveolar oleh osteoblas menjadi penyebab terjadinya relaps ortodonti.¹² Menurut *British Standard Institute*, Relaps merupakan kondisi gigi kembali pada maloklusi semula karena gigi tidak dapat mempertahankan giginya pada posisi yang baru.¹³ Selain itu, selama perawatan ortodonti memicu mediator inflamasi (seperti sitokin) yang menyebabkan inflamasi dalam ligamen periodontal dilepaskan setelah aplikasi kekuatan mekanik ke gigi dimana inflamasi periodontal adalah salah satu sumber utama ROS (*Reactive Oxygen Species*) di mulut.¹⁴ Ketidakseimbangan sel osteoklas dan osteoblas dalam remodeling tulang alveolar pada saat pergerakan ortodonti tidak terlepas dari faktor stress oksidatif yang tinggi sehingga mengganggu proses remodeling tulang.¹⁵ Faktor yang dapat melindungi jaringan terhadap ROS disebut antioksidan.^{16,29}

Buah delima merah (*Punica Granatum Linn*) merupakan buah yang mempunyai kemampuan dan aktivitas antioksidan tinggi akibat kandungan polifenolnya seperti *ellagic acid* (EA) dalam bentuk bebas maupun terikat, *gallotannis*, *antocyanins* dan *Flavonoid* lainnya. Ekstrak buah delima dimungkinkan memiliki efek yang lebih baik, karena merupakan gabungan dari beberapa zat aktif yang membentuk suatu formulasi yang saling sinergis, sehingga membentuk dampak yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian satu bahan aktifnya saja.¹⁷ Kandungan antioksidan tinggi yang terdapat di dalam ekstrak buah delima diharapkan mampu berguna dalam hal-hal seperti melindungi kerusakan oksidatif oleh ROS pada saat gaya ortodontik diaplikasikan, Proliferasi fibroblas semakin bertambah banyak, terjadi perbaikan dan regenerasi ligamen periodontal oleh sel fibroblas, sehingga pada akhirnya dapat mengurangi lama waktu perawatan ortodonti. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk mengetahui efek ekstrak buah delima merah

terhadap jumlah fibroblas di ligamen periodontal daerah tarikan gigi tikus wistar pada pergerakan gigi ortodonti.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *The Post Test Only Control Group Design*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus 2020 – Januari 2021 di Laboratorium Bioscience, Fisiologi dan Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Keterangan kelayakan etik penelitian ini dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Nomor dari Surat Ethical Clearance penelitian ini yaitu No.1014/UN25.8/KEPK/DL/202. Kriteria inklusi yaitu jenis tikus yang digunakan dalam penelitian tikus *Rattus Novergicus*, jenis kelamin jantan, kondisi fisik sehat, berat badan 200 - 250 gram, umur 3-4 bulan. Kriteria eksklusi adalah hewan coba berperilaku tidak normal atau berperilaku agresif selama penelitian, penurunan berat badan secara drastis, memiliki penyakit atau cedera fisik saat beradaptasi dengan kondisi lingkungan yang sesuai selama 7 hari. Hewan coba dibagi ke dalam 6 kelompok yaitu Kelompok A merupakan kelompok kontrol selama 1 minggu, Kelompok B merupakan kelompok kontrol selama 2 minggu, Kelompok C merupakan kelompok kontrol selama 3 minggu, Kelompok D merupakan kelompok perlakuan selama 1 minggu, Kelompok E merupakan kelompok perlakuan selama 2 minggu, Kelompok F merupakan kelompok perlakuan selama 3 minggu dengan masing-masing kelompok 6 ekor tikus.

Induksi mekanis ortodonti pada tikus dilakukan dengan cara tikus di anastesi menggunakan ketamin dengan dosis 0,2 ml/grBB dan xylo 0,1 ml/grBB. Pada gigi molar-1 (M1) rahang atas (RA) kanan dan pada kedua gigi insisivus RA diberi kawat ligatur dengan diameter 0,20 mm. Kemudian M-1 RA kanan digerakkan ke mesial menggunakan *Tension Gauge* untuk mendapatkan gaya sebesar 11,5 grF dengan *Nickel Titanium Orthodontic closed coil spring* diameter 0,01 inch panjang 6 mm. Kelompok A dan D kemudian dikorbankan pada hari ke-8, kelompok B dan E dikorbankan pada hari ke-15, dan kelompok C dan F dikorbankan pada hari ke-22 dengan larutan eter. Pengambilan jaringan tikus dilakukan di atas papan bedah dan menggunakan scalpel. Jaringan yang diambil ketiga gigi M-1 RA, M-2 RA dan M-3 kanan beserta jaringan periodontalnya.¹⁸

Pembuatan sediaan histologi diawali dengan perendaman jaringan dengan larutan *buffer formalin* 10% selama minimal 24 jam.¹⁹ Dilanjutkan dengan proses dekalsifikasi menggunakan larutan asam formiat 10% sampai jaringan lunak. Selanjutnya tahap dehidrasi menggunakan alkohol dengan konsentrasi rendah ke tinggi, tahap clearing

menggunakan xylol, kemudian jaringan dibungkus dengan kertas saring yang sudah diberi label identitas sampel dan dimasukkan ke dalam bahan embedding yaitu parafin dengan titik didih 56^o-60^oC selama 2 jam dan dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali. Kemudian meletakkan jaringan kedalam alat cetak blok berisi parafin cair dan ditunggu hingga parafin beku kemudian dilakukan pemotongan.²⁰ Pemotongan menggunakan mikrotom arah mesio-distal dengan ketebalan 6-7 μ m untuk prosedur pengecatan yang menggunakan *Haematoxylin Eosin* (HE).

Pengamatan sediaan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400 kali pada 3 lapang pandang. Data hasil penelitian ini diuji normalitasnya menggunakan uji *Saphiro Wilk* dan diuji homogenitasnya dengan uji *Levene*. Kemudian dianalisis menggunakan uji parametrik, *One Way Annova* dilanjutkan dengan uji *Least Significant Difference* (LSD) untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

HASIL

Hasil yang didapat dari penelitian ini disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata jumlah sel fibroblas dan standar deviasi pada daerah tarikan tulang alveolar gigi tikus pada tiap kelompok

Kelompok	Jumlah Fibroblas
A	148,85 \pm 3,98
B	184,95 \pm 1,73
C	231,83 \pm 1,92
D	278,1 \pm 2,41
E	337,75 \pm 2,57
F	354,4 \pm 1,73

Keterangan: A (kontrol selama 1 minggu), B (kontrol selama 2 minggu), C (kontrol selama 3 minggu), D (perlakuan selama 1 minggu), E (perlakuan selama 2 minggu), F (perlakuan selama 3 minggu)

Berdasarkan tabel dan grafik di atas, menunjukkan bahwa rata-rata jumlah fibroblas pada kelompok perlakuan lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok kontrol 1 minggu, 2 minggu, dan 3 minggu. Rata-rata jumlah fibroblas terendah terdapat pada kelompok kontrol 1 minggu, sedangkan rata-rata jumlah fibroblas tertinggi yaitu pada kelompok perlakuan 3 minggu. Jumlah fibroblas tiap minggu dalam kelompok kontrol dan juga perlakuan terlihat meningkat.

Data hasil penelitian dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene* dengan nilai signifikansi 95% ($p > 0,05$). Uji normalitas menunjukkan $p > 0,05$ yang dapat diartikan bahwa data hasil penelitian berdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Hasil analisis didapatkan nilai signifikansi 0,228 ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa data homogen atau dapat dikatakan memiliki varians yang berbeda.

Berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas yang telah dilakukan dihasilkan bahwa data yang diperoleh berdistribusi normal dan homogen, selanjutnya data tersebut diuji menggunakan uji parametrik *One-way annova* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan rata-rata pada seluruh sampel. Hasil uji *One Way Annova* didapat signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,005$) yang berarti ada perbedaan signifikan jumlah fibroblas pada seluruh kelompok sampel.

Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc Least Significant Difference* (LSD) untuk mengetahui besarnya perbedaan jumlah fibroblas antar kelompok penelitian. Dari tabel 2 dapat diketahui bahwa antar kelompok terdapat perbedaan yang signifikan karena memiliki $p\text{-value} \leq 0,05$.

Tabel 2 Hasil uji *post hoc* LSD

Kelompok	A	B	C	D	E	F
A						
B	0,000					
C	0,000	0,000				
D	0,000	0,000	0,000			
E	0,000	0,000	0,000	0,000		
F	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan 36 ekor tetapi hanya diperoleh 33 ekor dikarenakan 2 ekor tikus tidak tersedia dalam kelompok perlakuan 1 dan 2 minggu sedangkan 1 tikus mengalami drop out pada kelompok perlakuan 3 minggu. Dari hasil Penelitian ini didapatkan kelompok perlakuan 1 dan 2 minggu memiliki rata-rata jumlah fibroblas lebih banyak dari kelompok kontrol 1 dan 2 minggu. Hasil data tersebut membuktikan bahwa ekstrak buah delima efektif dalam meningkatkan jumlah fibroblas pada minggu pertama dan kedua. Hal ini didukung oleh penelitian Budi Handayani dan Lisdiana Mardanus²¹ serta penelitian Rosiana dewi Prayogo²² dimana jumlah fibroblas pada kelompok 1 dan 2 minggu perlakuan lebih banyak pada kelompok kontrol diakibatkan pengaruh dari salah satu kandungan propolisnya yaitu flavonoid^{21,22}.

Pada kelompok perlakuan 3 minggu juga didapatkan rata-rata lebih banyak dari kontrol 3 minggu. Hasil data tersebut membuktikan bahwa ekstrak buah delima efektif dalam meningkatkan jumlah fibroblas pada minggu ketiga. Hal ini didukung dengan hasil penelitian yang dilakukan secara bersamaan oleh rekan satu penelitian yaitu Vanny Septian dimana jumlah sabut kolagen pada kelompok 1, 2 dan 3 minggu perlakuan lebih banyak daripada kelompok kontrol. Penelitian tersebut juga mendukung hasil jumlah fibroblas kelompok 1 dan 2 minggu perlakuan lebih banyak dari kelompok 1 dan 2 minggu kontrol. Hasil dari kedua penelitian ini berhubungan karena apabila jumlah sabut kolagen meningkat maka jumlah fibroblas

yang membentuk sabut kolagen tersebut juga meningkat.

Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa fibroblas pada ligamen periodontal memiliki peran penting dalam regenerasi, penghancuran, dan homeostasis dari ligamen periodontal dengan mensintesis dan menurunkan kolagen serta molekul matriks ekstraseluler lainnya.²³ Fibroblas juga merupakan sel induk yang berperan membentuk dan meletakkan serat-serat dalam matriks, terutama serabut kolagen. Sel ini mensekresi molekul tropokolagen kecil yang bergabung dalam substansi dasar membentuk sabut kolagen.²⁴ Sabut kolagen pada ligamen periodontal berfungsi sebagai perlekatan antara sementum gigi dengan tulang alveolar sehingga gigi tetap pada tempatnya.²⁵ Peningkatan jumlah fibroblas ini tak terlepas juga dari kemampuan fitokimia yang dimiliki buah delima merah, salah satunya yaitu flavonoid^{21,22}.

Flavonoid merupakan senyawa yang mampu menurunkan inflamasi dan meningkatkan imunitas, akibat meningkatnya imunitas ini maka akan merangsang peningkatan *fibroblast growth factor* selanjutnya akan menghasilkan peningkatan jumlah fibroblas.²⁶ Hal ini juga didukung dari penelitian oleh Sri Hernawati¹⁷ yang mengatakan bahwa *flavonoid* selain berperan sebagai antioksidan, dapat berperan juga sebagai imunomodulator, yaitu dengan meningkatkan produksi IL-2. IL-2 dapat merangsang proliferasi dan diferensiasi sel T menjadi Th1 (*T helper 1*) yang dapat mensekresi IFN- γ (*Interferon gamma*) sehingga mengaktifasi makrofag yang bertugas untuk melakukan fagositosis, memproduksi *cytokins* dan *growth factor*. Produksi *growth factors* dibutuhkan untuk memproduksi matriks ekstraseluler (ECM) yang diperlukan untuk aktivasi fibroblas. Menurut Siahaan *et al*²⁷ menyatakan bahwa terdapat dua kandungan polifenol pada sari buah delima merah yang terbanyak yaitu *punicalagin* dan *ellagitannin*. Punicalagin dapat mengurangi stres oksidatif pada makrofag sampai dengan 90%. Stres oksidatif yang berkurang pada makrofag akan menyebabkan kemungkinan produksi fibroblas oleh makrofag semakin bertambah banyak.

Lama waktu pemberian ekstrak buah delima merah untuk melihat jumlah fibroblas di ligamen periodontal daerah tarikan gigi tikus wistar (*rattus novergicus*) dengan induksi mekanis ortodonti terbagi atas 3 kelompok yaitu selama 7 hari, 14 hari dan 21 hari. Penentuan lama waktu perlakuan ini didukung oleh teori yang menyatakan bahwa proses proliferasi fibroblas dimulai dari hari ke 3 dan mencapai masa puncak pada 1-2 minggu setelah pemberian tekanan. Dalam waktu yang singkat terjadi proliferasi fibroblas pada daerah ligamen periodontal dan sel osteoprogenitor pada dinding socket.²¹ Fibroblas mulai menghasilkan kolagen pada hari ke-2 sampai hari ke-3 setelah terjadinya

luka, dan mencapai kadar puncak pada minggu ke-1 hingga minggu ke-3. Peningkatan aktivitas sel fibroblas yang merupakan sel terbanyak pada ligamen periodontal akan memicu pertambahan sintesis sabut kolagen ligamen periodontal yang dalam fungsi normal berperan untuk perbaikan dan regenerasi ligamen periodontal.^{8,9}

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak buah delima merah efektif meningkatkan jumlah fibroblas di ligamen periodontal daerah tarikan gigi tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan selama pergerakan gigi ortodonti pada minggu ke-1 hingga minggu ke-3 serta terjadi peningkatan jumlah fibroblas pada minggu ke-1 hingga minggu ke-3.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rahardjo P. Ortodonti dasar edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press. 2013. p.45-53
2. Laguhi VA, Anindita PS, Gunawan PN. Gambaran maloklusi dengan menggunakan HMAR pada pasien di rumah sakit gigi dan mulut Universitas Sam Ratulangi Manado. *Jurnal e-GiGi*. 2014; 2(2): 1-7.
3. Sakinah N, Wibowo D, Helmi ZN. Peningkatan lebar lengkung gigi rahang atas melalui perawatan ortodonti menggunakan sekrup ekspansi. *Dentino Jurnal Kedokteran Gigi*. 2016;1(1):83-7
4. Maheshwari S, Verma SK, Tariq M, & Gaur A. Rapid Orthodontics-A critical review. *University J Dent Scie*. 2015;1(1), 35-38
5. Herniyati. Pengaruh Kafein Terhadap Ekspresi RANKL dan Jumlah Osteoklas Pada Pergerakan Gigi Ortodonti. *DENTA*, 2016, 10. 62
6. LIN Yi, Fu ML, Harb I, Ma LX, Tran SD. Functional Biomaterials for Local Control of Orthodontic Tooth Movement. *Journal of Functional Biomaterials*. 2023. 14.6: 294
7. Kartono GS., Widyastuti HW, & Setiawan, H.W. Biokompatibilitas hidroksiapatit graft dari cangkang kerang darah (*Anadara granosa*) terhadap kultur sel fibroblas. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*. 2014;8(1), 8-1.
8. Seifi, M.; Badiiee, M.R.; Abdolazimi, Z.; Amdjadi, P. Effect of basic fibroblast growth factor on orthodontic tooth

- movement in rats. *Cell J*. 2013, 15, 230–7.
9. Janjic M, Docheva D, Trickovic Janjic O, Wichelhaus A, Baumert U. In vitro weight-loaded cell models for understanding mechanodependent molecular pathways involved in orthodontic tooth movement: a systematic review. *Stem Cells Int*. 2018 ; 3208252.
 10. Maltha J, Radunovic V, & Jagtman A. The Biological Background of Relapse of Orthodontic Tooth Movement. In *Biological Mechanisms of Tooth Movement*. 2015;2:248- 59
 11. Li Y, Zhan Q, Bao M, Yi J, Li Y. Biomechanical and biological responses of periodontium in orthodontic tooth movement: update in a new decade. *International journal of oral science*, 2021, 13.1: 20.
 12. Utari TR, Rahmawati AD, Hartini RD. Pergerakan relaps pasca perawatan ortodontik. *e-prodenta journal of dentistry*, 2023, 7.1: 816-28.
 13. Schneider DA, Smith SM, Campbell C, Hayami T, Kapila S, Hatch NE. Locally limited inhibition of bone resorption and orthodontic relapse by recombinant osteoprotegerin protein. *Orthod. Craniofac. Res*. 2015, 18, 187–95
 14. L. Tothov ´ a and P. Celec. "Oxidative stress and antioxidants ´ in the diagnosis and therapy of periodontitis," *Frontiers in Physiology*. 2017;vol. 8, article 1055, 2017
 15. Domazetovic V, Marcucci G., Iantomasi T., Brandi ML, & Vincenzini MT. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2017;14(2), 209.
 16. Abedi N, Sajadi-Javan ZS, Kouhi M, Ansari L, Khademi A, Ramakrishna S. Antioxidant Materials in Oral and Maxillofacial Tissue Regeneration: A Narrative Review of the Literature. *Antioxidants*. 2023; 12(3):594.
 17. Hernawati S. Ekstrak Buah Delima sebagai Alternatif Terapi Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS). *Stomatognatic Jurnal Online Unej*. 2015;Vol.1 No.1
 18. D'Apuzzo F, Cappablanca S, Clavarella D, Monsurro A, Biavati AS, dan Perillo L. Biomarkers of periodontal tissue remodelling during orthodontic tooth movement in mice and men: overview and clinical relevance. *The Scientific World Journal*. 2013;4(1): 342-53.
 19. Pratiwi HC dan Manan A. Teknik dasar Histologi Ikan Gurami (*Osphronemus gouramy*). *Jurnal Ilmiah Perikanan dan Kelautan*. 2015;7(2): 153-8.
 20. Stephanie M, and Diana P. "Ez Prep Concentrate (Ez Prep) Sebagai Alternatif Reagen Deparafinasi Pada Pewarnaan Hematoksilin Eosin." *G-Tech: Jurnal Teknologi Terapan* 7.1. 2023: 96-102.
 21. Handayani B, & Lisdiana M. Pengaruh ekstrak propolis dalam meningkatkan fibroblas untuk remodeling di daerah tarikan pada pergerakan gigi ortodonti. *DENTA Jurnal Kedokteran Gigi*. 2016;10(2), 142-8.
 22. Prayogo RD, Sandy BN, Sujarwo H, Fitri K, Brahmanta A, Rahardjo P, & Handayani B. The changes of fibroblast and periodontal ligament characteristics in orthodontic tooth movement with adjuvant HBOT and propolis: A study in Guinea pigs. *Padjadjaran Journal of Dentistry*. 2020;32(1), 48-56.
 23. Weider M, Schröder A, Docheva D, Rodrian G, Enderle I, Seidel CL, Andreev D, Wegner M, Bozec A, Deschner J, Kirschneck C, Proff P, Götz L. A human periodontal ligament fibroblast cell line as a new model to study periodontal stress. *International Journal of Molecular Sciences* 21.21 (2020): 7961.
 24. Li Y, Jacox LA, Little SH, Ko C-C. Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2018;34:207-214
 25. Rathee M, & Jain P. Embryology, teeth. StatPearls Publishing LLC. Bookshelf ID: NBK560515 ; PMID: [32809350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809350/). 20209
 26. Nabilah Z, Che NM, Nor HS, Ammar AK, Norazalina S, Hamizah SH, Hamidun B, Syarul NB, Ahmed M, Qamar UA, Ahmad FH, Murni NS. Flavonoids as Potential Wound-Healing Molecules: Emphasis on Pathways Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. 24 (5) , 4607.
 27. Siahaan ER, Pangkahila W, & Wiraguna AAGP. Krim ekstrak kulit

- delima merah (*Punica granatum*) menghambat peningkatan jumlah melanin sama efektifnya dengan krim hidrokuinon pada kulit marmut (*Cavia porcellus*) betina yang dipapar sinar UVB. *JURNAL BIOMEDIK: JBM*, 2017;9(1).
28. Hoesin F. Aplikasi Teknologi SMS pada Perhitungan Borang Indikator Kebutuhan Perawatan Ortodonti sebagai Upaya Menyongsong Konsep Ortodonti Masa Mendatang (Future Ortodontic). *STOMATOGNATIC-Jurnal Kedokteran Gigi*, 2015;8(1), 17-20.
29. Indahyani DE, Praharani D, Barid I, & Handayani ATW. Aktivitas Antioksidan dan Total Polisakarida Ekstrak Rumput Laut Merah, Hijau dan Coklat dari Pantai Jangkar Situbondo. *STOMATOGNATIC-Jurnal Kedokteran Gigi*, 2019. 16(2), 64-9.