

TESIS

**PENGARUH APLIKASI GEL KOLAGEN PATIN SIAM
(*Pangasius hypophthalmus*) TERHADAP
PENYEMBUHAN LUKA PASCA EKSTRAKSI GIGI**



**ANGELINA NATALIA RICARDO
04112682327003**

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG
2024**

TESIS

**PENGARUH APLIKASI GEL KOLAGEN PATIN SIAM
(*Pangasius hypophthalmus*) TERHADAP
PENYEMBUHAN LUKA PASCA EKSTRAKSI GIGI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Magister Biomedik (M.Biomed)**



**ANGELINA NATALIA RICARDO
04112682327003**

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH APLIKASI GEL KOLAGEN PATIN SIAM (*Pangasius hypophthalmus*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA PASCA EKSTRAKSI GIGI

TESIS

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Magister Biomedik (M. Biomed)

Oleh:

ANGELINA NATALIA RICARDO

04112682327003

Palembang, 20 Januari 2025

Pembimbing I



dr. Aveshah Augusta Rosdah, M.Biomed.Sc, PhD
NIP 199008302014042001

Pembimbing II




Dr. dr. Debby Handavati Harahap, M.Kes
NIP 198312282015042001

Mengetahui,

Dean Fakultas Kedokteran Unsri




Dr. dr. Syarif Husin, M.S.
NIP 196112091992031003

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir tesis dengan judul “Pengaruh Aplikasi Gel Kolagen Patin Siam (*Pangasius hypophthalmus*) Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 20 Januari 2025.

Palembang, 20 Januari 2025

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir tesis

Ketua :

dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed.Sc, PhD
NIP 199008302014042001

Anggota :

Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes
NIP 198312282015042001

Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP 198812132014042001

dr.Theodorus, M.MedSc
NIP 196009151989031005

drg. Ickman Setoaji Wibowo, Sp.BMM. M.M
NIP 198612042015041001

.....
.....
.....
.....
.....

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Unsri



Dr. Saifur Husin, M.S.
NIP 196112091992031003

Koordinator Program Studi

Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed.
NIP 197212291998031002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Angelina Natalia Ricardo

NIM : 04112682327003

Judul : Pengaruh Aplikasi Gel Kolagen Patin Siam (*Pangasius hypophthalmus*)

Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan / *plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan / *plagiat* dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 20 Januari 2025



Angelina Natalia Ricardo

ABSTRAK

Pengaruh Aplikasi Gel Kolagen Patin Siam (*Pangasius Hypophthalmus*) Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi

(Angelina Natalia Ricardo, Januari 2025, 152)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang : Gel kolagen menyediakan lingkungan lembap yang mendukung penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi. Kulit ikan menjadi sumber kolagen alternatif dengan komposisi asam amino dan biokompatibilitas yang setara dengan kolagen mamalia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas dari pengaplikasian gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) terhadap jumlah makrofag, fibroblas, angiogenesis, dan densitas kolagen selama proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

Metode : Penelitian eksperimental *in vivo* telah dilakukan pada November 2025 di Laboratorium Biokimia dan Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Penelitian ini terdiri dari 4 kelompok, masing-masing kelompok 3 ekor dengan gel asam hialuronat 0,2% sebagai kelompok kontrol positif dan gel kolagen patin siam 15%, 30%, dan 45% sebagai kelompok perlakuan. Pasca ekstraksi gigi insisivus mandibula kiri, gel diaplikasikan ke dalam soket dan dilakukan eutanasia pada hari ke-3, 5, dan 7 untuk dilakukan pemeriksaan histopatologi. Analisis data dengan uji *Paired T*, uji *Wilcoxon*, uji *Independent T*, uji *Mann Whitney*, uji *Kruskall Wallis*, dan uji *OneWay ANOVA*.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok gel kolagen patin siam 30% ditemukan jumlah makrofag terkecil pada hari ke-7, jumlah fibroblas yang meningkat pada hari ke-3, 5, dan 7, jumlah angiogenesis meningkat pada hari ke-3 dan 5 dan menurun pada hari ke-7, dan densitas kolagen yang meningkat pada hari ke-3 dan ke-7.

Kesimpulan : Terdapat perbedaan efektivitas antara gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) dengan gel asam hialuronat 0,2% terhadap penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

Kata Kunci : *In vivo*, Kolagen ikan, Patin siam (*Pangasius hypophthalmus*), Pencabutan gigi, Penyembuhan luka.

ABSTRACT

The Effect of Application of Siamese Catfish (*Pangasius Hypophthalmus*) Collagen Gel on Wound Healing after Tooth Extraction

(Angelina Natalia Ricardo, Januari 2025, 171)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background : Collagen gel provides a moist environment that supports wound healing after tooth extraction. Fish skin can be an alternative source of collagen because of amino acid components and biocompatibility equal with mammalian collagen. The purpose of this study was to determine the effectiveness of the application of Siamese catfish (*Pangasius hypophthalmus*) collagen gel on the number of macrophages, fibroblasts, angiogenesis, and collagen density during the wound healing process after tooth extraction of male Wistar rats (*Rattus norvegicus*).

Method : An in vivo experimental study was conducted in November 2025 at the Biochemistry Laboratory and Animal House, Faculty of Medicine, Sriwijaya University. This study consisted of 4 groups, each group consisting of 3 rats with 0,2% hyaluronic acid gel as positive control groups and 15%, 30%, and 45% Siamese catfish collagen gel as treatment groups. After left mandibular incisor was extracted, gel was applied into the tooth socket and euthanized on day 3, 5, and 7 for histopathological examination. The data was analyzed using Paired T test, Wilcoxon test, Independent T test, Mann Whitney test, Kruskal Wallis test, and OneWay ANOVA test.

Result : The results of this study demonstrated that the 30% catfish collagen gel groups, the smallest number of macrophages was found on the 7th day, the number of fibroblasts increased on the 3rd, 5th, and 7th days, the number of angiogenesis increased on the 3rd and 5th days and decreased on the 7th day, and the collagen density increased on the 3rd and 7th days.

Conclusion : There was a difference in effectiveness between Siamese catfish (*Pangasius hypophthalmus*) collagen gel and 0,2% hyaluronic acid gel on wound healing after tooth extraction in male Wistar rats (*Rattus norvegicus*).

Keywords : Fish collagen, In vivo, Siamese catfish (*Pangasius hypophthalmus*), Tooth extraction, Wound healing

RINGKASAN

PENGARUH APLIKASI GEL KOLAGEN PATIN SIAM (*Pangasius hypophthalmus*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA PASCA EKSTRAKSI GIGI

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, Januari 2025

Angelina Natalia Ricardo dibimbing oleh dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed.Sc, PhD dan Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes.

Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xx + 171 halaman, 27 tabel, 6 gambar, 10 lampiran

Gel kolagen menyediakan lingkungan lembap yang mendukung penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi. Kulit ikan menjadi sumber kolagen alternatif dengan komposisi asam amino dan biokompatibilitas yang setara dengan kolagen mamalia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas dari pengaplikasian gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) terhadap jumlah makrofag, fibroblas, angiogenesis, dan densitas kolagen selama proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Penelitian eksperimental *in vivo* dengan desain *pre-posttest controlled group* yang terdiri dari 12 kelompok, masing-masing kelompok 3 ekor dengan gel asam hialuronat 0,2% sebagai kelompok kontrol positif dan gel kolagen patin siam 15%, 30%, dan 45% sebagai kelompok perlakuan. Pasca ekstraksi gigi insisivus mandibula kiri, gel diaplikasikan ke dalam soket dan dilakukan eutanasia pada hari ke-3, 5, dan 7 untuk dilakukan pemeriksaan histopatologi. Analisis data dengan uji *Paired T*, uji *Wilcoxon*, uji *Independent T*, uji *Mann Whitney*, uji *Kruskall Wallis*, dan uji *OneWay ANOVA*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok gel kolagen patin siam 30% ditemukan jumlah makrofag terkecil pada hari ke-7, jumlah fibroblas yang meningkat pada hari ke-3, 5, dan 7, jumlah angiogenesis meningkat pada hari ke-3 dan 5 dan menurun pada hari ke-7, dan densitas kolagen yang meningkat pada hari ke-3 dan ke-7. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan efektivitas antara gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) dengan gel asam hialuronat 0,2% terhadap penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Gel kolagen patin siam 30% lebih efektif dan potensial dalam menurunkan jumlah makrofag dan meningkatkan jumlah fibroblas, angiogenesis, dan densitas kolagen pada penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Saran dari penelitian ini sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh gel kolagen patin siam terhadap proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi dengan pewarnaan jaringan yang lebih ideal dan menambahkan

kelompok kontrol negatif sebagai gambaran proses penyembuhan normal, serta dilakukan penelitian secara klinis.

Kata Kunci : *In vivo*, Kolagen ikan, Patin siam (*Pangasius hypophthalmus*), Pencabutan gigi, Penyembuhan luka.

SUMMARY

The Effect of Application of Siamese Catfish (*Pangasius Hypophthalmus*) Collagen Gel on Wound Healing after Tooth Extraction

Scientific Paper in the form of a Thesis, January 2025

Angelina Natalia Ricardo supervised by dr. Ayesah Augusta Rosdah,
M.Biomed.Sc, PhD dan Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes.

Master of Biomedical Sciences Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya
University

xx + 171 pages, 27 tables, 6 pictures, 10 attachments

Collagen gel provides a moist environment that supports wound healing after tooth extraction. Fish skin can be an alternative source of collagen because of amino acid components and biocompatibility equal with mammalian collagen. The purpose of this study was to determine the effectiveness of the application of Siamese catfish (*Pangasius hypophthalmus*) collagen gel on the number of macrophages, fibroblasts, angiogenesis, and collagen density during the wound healing process after tooth extraction of male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). An in vivo experimental study with pre-posttest controlled group design consisting of 12 groups, each group consisting of 3 rats with 0,2% hyaluronic acid gel as positive control groups and 15%, 30%, and 45% Siamese catfish collagen gel as treatment groups. After left mandibular incisor was extracted, gel was applied into the tooth socket and euthanized on day 3, 5, and 7 for histopathological examination. The data was analyzed using Paired T test, Wilcoxon test, Independent T test, Mann Whitney test, Kruskal Wallis test, and OneWay ANOVA test. The results of this study demonstrated that the 30% catfish collagen gel groups, the smallest number of macrophages was found on the 7th day, the number of fibroblasts increased on the 3rd, 5th, and 7th days, the number of angiogenesis increased on the 3rd and 5th days and decreased on the 7th day, and the collagen density increased on the 3rd and 7th days. There was a difference in effectiveness between Siamese catfish (*Pangasius hypophthalmus*) collagen gel and 0,2% hyaluronic acid gel on wound healing after tooth extraction in male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). The 30% Siamese catfish collagen gel is more effective and potential in reducing the number of macrophages and increasing the number of fibroblasts, angiogenesis, and collagen density in wound healing after tooth extraction in male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). The suggestions from this study should be further research on the effect of Siamese catfish collagen gel on the wound healing process after tooth extraction with more ideal tissue staining and adding a negative control groups to illustrate the normal healing process, and conducting clinical research.

Keywords : Fish collagen, *In vivo*, Siamese catfish (*Pangasius hypophthalmus*),
Tooth extraction, Wound healing

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis haturkan kepada Tuhan Yesus Kristus sebab oleh kemurahan hati, penyertaan, dan pertolongan-Nyalah, penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini dengan sebaik-baiknya. Tesis yang berjudul: “Pengaruh Aplikasi Gel Kolagen Patin Siam (*Pangasius hypophthalmus*) Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi” ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Magister Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini terdapat banyak kekurangan oleh karena itu, penulis dengan rendah hati memohon maaf dan bersedia menerima kritik dan saran yang berguna untuk perbaikan tesis ini di masa yang akan datang. Dalam penyusunan tesis ini, penulis menemukan berbagai kesulitan dan hambatan yang terkadang tampak seperti jalan buntu, akan tetapi, berkat bimbingan, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak akhirnya penyusunan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik. Ungkapan syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya sudah selayaknya penulis ucapkan kepada:

1. dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed.Sc, PhD dan Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes., selaku dosen pembimbing yang telah membimbing dan mendukung penulis dengan penuh kesabaran dalam menyelesaikan penulisan tesis ini dengan sebaik-baiknya.
2. Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd., dr. Theodorus, M.MedSc, dan drg. Ickman Setoaji Wibowo, Sp.BMM, M.M., selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan tambahan ilmu pengetahuan yang bermanfaat dalam penulisan tesis ini.
3. Seluruh staf pengajar Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu dan keterampilan selama proses belajar mengajar.
4. Seluruh staf pegawai Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan bantuan dalam mengurus

kelengkapan berkas dan menyediakan sarana dan prasarana pendukung yang diperlukan selama proses belajar mengajar dan penyusunan tesis.

5. Seluruh staf Laboratorium Biokimia Fakultas dan Laboratorium *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan dukungan dan menyediakan sarana dan prasarana yang diperlukan dalam proses penelitian.
6. Seluruh staf Laboratorium Patologi Anatomi Dyatnitalis Palembang yang telah memberikan dukungan dan menyediakan sarana dan prasarana yang diperlukan dalam proses penelitian.
7. Papa dan Mama yang selalu berusaha memberikan yang terbaik, selalu memberikan dukungan baik moral maupun material dan doa demi terwujudnya cita-citaku, secara khusus juga demi terselesaikannya penyusunan tesis ini.
8. Seluruh pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas seluruh kebaikan, ketulusan, dan kemurahan hati kalian semua dengan berkat, perlindungan, dan rezeki yang berlimpah. Akhir kata, penulis berharap tesis ini dapat menambah wawasan bagi pembaca.

Palembang, 20 Januari 2025

Penulis,



Angelina Natalia Ricardo

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Angelina Natalia Ricardo

NIM : 04112682327003

Judul : Pengaruh Aplikasi Gel Kolagen Patin Siam (*Pangasius hypophthalmus*)

Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasi hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasi karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*)

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 20 Januari 2025



Angelina Natalia Ricardo

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1. 1 Latar Belakang	1
1. 2 Rumusan Masalah	4
1. 3 Tujuan Penelitian.....	4
1. 3. 1 Tujuan Umum	4
1. 3. 2 Tujuan Khusus	4
1. 4 Hipotesis	4
1. 5 Manfaat Penelitian	5
1. 5. 1 Bagi Akademis	5
1. 5. 2 Bagi Klinis	5
1. 5. 3 Manfaat Secara Sosial	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Ekstraksi Gigi.....	6
2.2 Penyembuhan Luka	6
2.2.1 Konsep Dasar Luka	6
2.2.2 Mekanisme Penyembuhan Luka	8
2.3 Kolagen.....	17
2.3.1 Peranan Kolagen dalam Penyembuhan Luka	17
2.3.2 Aplikasi Gel Kolagen dalam Penyembuhan Luka	19
2.3.3 Potensi Kulit Patin Siam sebagai Bahan Alternatif Gel Kolagen Terhadap Penyembuhan Luka	21

2.4 Gel Asam Hialuronat	25
2.5 Tikus Wistar	26
2.6 Kerangka Teori.....	29
2.7 Kerangka Konsep	30
BAB 3 METODE PENELITIAN	31
3. 1 Jenis Penelitian	31
3. 2 Waktu dan Tempat Penelitian	31
3. 2. 1 Waktu Penelitian	31
3. 2. 2 Tempat Penelitian	31
3. 3 Populasi dan Sampel.....	32
3. 3. 1 Populasi	32
3. 3. 2 Sampel	32
3. 3. 2. 1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
3. 3. 2. 2 Besar Sampel	32
3. 3. 2. 3 Cara Pengambilan Sampel.....	33
3. 4 Variabel Penelitian	33
3. 4. 1 Variabel Bebas	33
3. 4. 2 Variabel Terikat	33
3. 4. 3 Variabel Universal	34
3. 5 Definisi Operasional	34
3. 6 Alat dan Bahan Penelitian.....	35
3. 6. 1 Alat Penelitian.....	35
3. 6. 2 Bahan Penelitian	36
3. 7 Cara Kerja	37
3. 7. 1 <i>Ethical Clearance</i>	37
3. 7. 2 Persiapan Hewan Percobaan.....	37
3. 7. 3 Pembuatan Gel Kolagen Patin Siam	37
3. 7. 4 Ekstraksi Gigi Tikus.....	39
3. 7. 5 Pengelompokan Hewan Coba.....	39
3. 7. 6 Pengaplikasian Gel Kolagen Patin Siam	40
3. 7. 7 Eutanasia.....	41
3. 7. 8 Fiksasi Jaringan.....	41

3. 7. 9 Pengamatan Jaringan di Bawah Mikroskop	42
3. 7. 10 Pengambilan dan Analisis Foto Jaringan	42
3. 8 Parameter Keberhasilan	42
3. 9 Analisis Data	43
3. 10 Alur Penelitian.....	45
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	46
4. 1 Hasil Penelitian.....	46
4. 1. 1. 1 Distribusi Data	47
4. 1. 1. 2 Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah Makrofag.....	48
4. 1. 1. 3 Perbandingan Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah Makrofag	49
4. 1. 1. 4 Uji Kesesuaian Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah Makrofag.....	50
4. 1. 2 Jumlah Fibroblas	51
4. 1. 2. 1 Distribusi Data	51
4. 1. 2. 2 Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah Fibroblas	51
4. 1. 2. 3 Perbandingan Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah Fibroblas.....	52
4. 1. 2. 4 Uji Kesesuaian Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah Fibroblas	53
4. 1. 3 Jumlah Angiogenesis.....	54
4. 1. 3. 1 Distribusi Data	54
4. 1. 3. 2 Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah Angiogenesis.....	55
4. 1. 3. 3 Perbandingan Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah Angiogenesis	56
4. 1. 3. 4 Uji Kesesuaian Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah Angiogenesis	57
4. 1. 4 Densitas Kolagen	58
4. 1. 4. 1 Distribusi Data	58
4. 1. 4. 2 Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Densitas Kolagen.....	59

4. 1. 4. 3 Perbandingan Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Densitas Kolagen	60
4. 1. 4. 4 Uji Kesesuaian Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah Densitas Kolagen.....	61
4. 2 Pembahasan.....	64
4. 3 Keterbatasan Penelitian.....	71
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	72
5. 1 Kesimpulan	72
5. 2 Saran	72
DAFTAR PUSTAKA.....	74
LAMPIRAN	81
BIODATA	171

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Sel-sel yang terlibat dalam proses penyembuhan luka.....	8
Tabel 2.2 Faktor pertumbuhan yang terlibat dalam proses penyembuhan luka	9
Tabel 2.3 Komposisi Asam Amino Kolagen Larut Asam (ASC) dan Kolagen Larut Pepsin (PSC) dari Kulit Ikan Patin Siam (Pangasius hypophthalmus)	24
Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel.....	34
Tabel 3.2 Rancangan Formulasi Sediaan Gel Kolagen Patin Siam.....	39
Tabel 3.3 Kelompok Hewan Coba.....	40
Tabel 3.4 Dummy Table Uji Efektivitas Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi Antar Kelompok	43
Tabel 3. 5 Dummy Table Uji Kesesuaian Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi Antar Kelompok	44
Tabel 4.1 Distribusi Data Jumlah Makrofag.....	47
Tabel 4.2 Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah	48
Tabel 4.3 Perbandingan Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam	49
Tabel 4.4 Uji Kesesuaian Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap	50
Tabel 4.5 Distribusi Data Jumlah Fibroblas	51
Tabel 4.6 Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah	52
Tabel 4.7 Perbandingan Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam	53
Tabel 4.8 Uji Kesesuaian Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap	54
Tabel 4.9 Distribusi Data Angiogenesis	54
Tabel 4.10 Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap	56
Tabel 4.11 Perbandingan Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam.....	56
Tabel 4.12 Uji Kesesuaian Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap	57
Tabel 4.13 Distribusi Data Jumlah Densitas Kolagen	58
Tabel 4.14 Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Densitas Kolagen	59
Tabel 4. 15 Perbandingan Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam.....	60
Tabel 4.16 Uji Kesesuaian Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap	61
Tabel 4. 17 Distribusi Data Jumlah Neutrofil	62
Tabel 4. 18 Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam Terhadap Jumlah	63
Tabel 4. 19 Perbandingan Efektivitas Intervensi Gel Kolagen Patin Siam.....	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Fase-fase penyembuhan luka dan komponen seluler utama	11
Gambar 2.2 Morfologi patin siam	23
Gambar 2.3 Produk ikan sebagai sumber kolagen.....	23
Gambar 2.4 Gengigel oral gel	26
Gambar 2.5 Anatomi gigi insisivus maksila dan mandibula tikus	27
Gambar 3.1 Gambaran histopatologi dengan pewarnaan Hematoxylin dan Eosin.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Statistik	81
Lampiran 2. Prosedur Pembuatan Kolagen Patin Siam	154
Lampiran 3. Prosedur Ekstraksi Gigi, Pemberian Perlakuan, dan Pengambilan Jaringan Soket Gigi Tikus Wistar Pasca Ekstraksi Gigi	157
Lampiran 4. Foto Histologi Jaringan Soket Pasca Ekstraksi Gigi Tikus Wistar .	159
Lampiran 5. Sertifikat Persetujuan Etik	163
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian	164
Lampiran 7. Surat Keterangan Asal Induk Ikan Patin Siam	167
Lampiran 8. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Laboratorium Biokimia	168
Lampiran 9. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Laboratorium Animal House	169
Lampiran 10. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Laboratorium Patologi Anatomi Dyatnitalis	170

DAFTAR SINGKATAN

CXCL-8	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand-8</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
IGF-1	: <i>Insulin-Like Growth Factor-1</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PF-4	: <i>Platelet Factor-4</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TGF- β 1	: <i>Transforming Growth Factor- β1</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1. 1 Latar Belakang

Ekstraksi gigi bertujuan untuk menghilangkan gigi secara terapeutik menggunakan instrumen dan teknik khusus sehingga menyebabkan cedera yang seminimal mungkin pada jaringan sekitar.¹ Di Indonesia, kasus ekstraksi gigi relatif tinggi. Menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2007, prevalensi masalah kesehatan gigi dan mulut di Indonesia mencapai 23,2%, sedangkan pada tahun 2013 mencapai 25,9%, dan tahun 2018 mencapai 57,6%. WHO menyatakan bahwa sekitar 3,5 miliar penduduk dunia memiliki masalah kesehatan gigi dan mulut. Pasien dengan gigi karies yang tidak dirawat seringkali datang ke praktik dokter gigi untuk dilakukan ekstraksi gigi.^{46,47}

Luka pada jaringan lunak dan soket pada jaringan keras akan terbentuk pasca prosedur ekstraksi gigi.³⁴ Ekstraksi gigi idealnya tidak menyebabkan nyeri berlebihan, trauma minimal dan luka yang sembuh secara normal.⁴⁸ Penyembuhan luka yang terhambat menyebabkan adanya nyeri, perdarahan, edema, hematoma, gangguan fungsi pengunyahan dan berbicara, serta infeksi luka.^{48,49} Pengaplikasian antimikroba, antifibrinolitik, dan anti-inflamasi secara lokal dapat meminimalkan atau mencegah komplikasi pasca ekstraksi gigi.¹¹

Berdasarkan patogenesisnya, luka dikelompokkan menjadi luka akut dan luka kronis.¹⁶ Luka akut umumnya disebabkan oleh trauma, seperti pencabutan gigi, insisi bedah, gigitan hewan, dan lainnya yang menyebabkan kerusakan jaringan dan merangsang respon fisiologis yang relatif cepat dan terkoordinasi untuk mengembalikan integritas struktural dan fungsi jaringan.^{12,16} Pada luka akut, terjadi serangkaian proses molekuler

untuk menginisiasi fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling* yang terjadi secara kompleks, dinamis, kontinu dan *overlapping*.^{16,50,51}

Fase inflamasi bertujuan untuk membersihkan area luka sehingga mencegah infeksi.⁵¹ Sebagai sel inflamasi, makrofag akan muncul pada 24-48 jam pasca luka, mencapai konsentrasi tertinggi pada hari ke-3, kemudian menurun pada hari ke-5 pasca luka.^{13,36} Makrofag berperan penting pada seluruh fase penyembuhan luka, yaitu sebagai sel fagositik, memfasilitasi transisi antara fase inflamasi-proliferasi, dan mengatur proses *remodelling* dengan mensintesis enzim proteolitik.^{13,14}

Fase proliferasi berlangsung selama 2-4 minggu yang dimulai pada hari ke-3 pasca luka. Fase ini ditandai dengan hilangnya matriks sementara dan terbentuknya jaringan granulasi yang mengandung pembuluh darah baru (angiogenesis), makrofag, dan fibroblas.⁵¹ Makrofag akan memproduksi faktor pertumbuhan, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor- β* (TGF- β), serta *fibroblast growth factor* (FGF) yang mendukung fibroblas dari dermis untuk bermigrasi berproliferasi di area luka, mendorong produksi matriks ekstraseluler, dan mendukung pembentukan pembuluh darah baru.²⁰ Angiogenesis diperlukan untuk mensuplai oksigen nutrisi dan oksigen ke area luka. Pada proses penyembuhan, angiogenesis mulai terjadi hari ke-3 hingga ke-5, selanjutnya mencapai konsentrasi tertinggi pada hari ke-7 pasca luka.¹³ Sekitar 24 jam pasca luka, sel fibroblas mulai berproliferasi, jumlahnya bertambah pada hari ke-3, dan mencapai konsentrasi tertinggi pada hari ke-7 pasca luka. Seiring dengan proliferasinya, fibroblas juga mensintesis kolagen yang merupakan salah satu protein utama matriks ekstraseluler. Kolagen mulai dibentuk hari ke-3, mencapai konsentrasi tertinggi pada hari ke-7 pasca luka.⁵¹

Kolagen dapat dibuat menjadi *sponge*, *film*, *gel*, *nanofiber*, dan bubuk.²⁴ Gel kolagen merupakan salah satu kandidat *wound dressing* karena

menciptakan lingkungan yang lembap yang serupa dengan kondisi ekstraseluler mukosa secara alami, serta mendukung adhesi, pertumbuhan, dan diferensiasi sel.^{59,60} Kolagen umumnya berasal dari tulang atau kulit sapi, kerbau, dan babi, namun terdapat beberapa kelemahan seperti risiko tertular penyakit akibat infeksi silang antara manusia dan hewan serta kepercayaan atau agama tertentu yang melarang penggunaan produk yang berasal dari sapi atau babi. Berbagai kelemahan ini memicu pencarian sumber kolagen alternatif yang lebih dapat diterima dan aman serta memiliki manfaat yang sama. Selama beberapa tahun terakhir, kolagen yang berasal dari kulit, sisik, dan tulang ikan telah menarik perhatian sebagai sumber kolagen alternatif karena memiliki komposisi asam amino dan biokompatibilitas yang serupa dengan kolagen mamalia, tidak adanya batasan agama atau kepercayaan dan tidak berisiko menularkan infeksi silang, serta lebih mudah diserap oleh tubuh hingga 1,5 kali lebih baik dibandingkan kolagen mamalia.^{6,24}

Produksi patin di Indonesia terus meningkat dan pada tahun 2019 mencapai 34.310 ton.²² Sebagai salah satu ikan air tawar di Indonesia, Patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) umumnya dikonsumsi dalam bentuk fillet sehingga kulitnya menjadi salah satu produk limbah.²¹⁻²³ Ikan ini memiliki kulit yang tebal dan mengandung kolagen sekitar 2,75 mg/kg.²¹ Asam amino yang terdapat pada kolagen patin siam berperan dalam mendukung proses penyembuhan luka.³¹ Pemanfaatan limbah kulit patin siam sebagai bahan baku pembuatan kolagen berpotensi mengurangi limbah dan menambah nilai limbah tersebut.²² Selain untuk mengurangi limbah, hasil penelitian oleh Veny dkk.⁷⁴ menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ikan patin siam yang diberikan secara oral meningkatkan jumlah fibroblas pada hari ke-3, 5, dan 7 pasca ekstraksi gigi tikus Wistar dibandingkan kelompok kontrol negatif.⁷⁴ Belum adanya studi mengenai pemanfaatan kolagen yang berasal dari kulit patin siam mendorong peneliti untuk mengetahui potensi kolagen patin siam dalam mempercepat penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi. Studi ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dari pengaplikasian gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) terhadap jumlah makrofag, fibroblas,

angiogenesis, dan densitas kolagen selama proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

1. 2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) terhadap penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*)?
2. Apakah jenis kandungan aktif dalam gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) yang berperan dalam penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*)?

1. 3 Tujuan Penelitian

1. 3. 1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) terhadap penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

1. 3. 2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui kesesuaian dosis gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) yang sesuai dalam penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

1. 4 Hipotesis

H₀ : Tidak ada perbedaan efektivitas antara gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) dengan gel asam hialuronat 0,2% terhadap penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

H_a : Ada perbedaan efektivitas antara gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) dengan gel asam hialuronat 0,2% terhadap penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Akademis

1. Sebagai sarana penerapan ilmu yang sudah diperoleh selama kuliah di S2 Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
2. Sebagai sarana untuk menambah wawasan dan keterampilan.
3. Memberikan informasi dibidang ilmu farmakologi tentang pengaruh pengaplikasian gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) terhadap penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

1.5.2 Bagi Klinis

1. Untuk memberikan informasi dan pengetahuan kepada klinisi tentang pengaruh pengaplikasian gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) terhadap penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).
2. Diharapkan dapat menjadi bahan alternatif yang dapat digunakan dalam praktik klinis kedokteran gigi sehari-hari.

1.5.3 Manfaat Secara Sosial

Untuk memberikan informasi dan pengetahuan kepada masyarakat tentang pengaruh pengaplikasian gel kolagen patin siam (*Pangasius hypophthalmus*) terhadap penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Balaji SM. Textbook of oral and maxillofacial surgery. New Delhi [India]: Elsevier; 2007.
2. Fragiskos FD, editor. Oral surgery. Berlin ; New York: Springer; 2007.
3. Nurilmala M, Suryamarevita H, Husein Hizbullah H, Jacob AM, Ochiai Y. Fish skin as a biomaterial for halal collagen and gelatin. Saudi Journal of Biological Sciences 2022;29:1100–10. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.09.056>.
4. La Monica F, Campora S, Ghersi G. Collagen-Based Scaffolds for Chronic Skin Wound Treatment. Gels 2024;10:137. <https://doi.org/10.3390/gels10020137>.
5. Meganathan G, Balasubramanian B, Meyyazhagan A, Paul J, Chaudhary A, Pappuswamy M. Review on the fish collagen-based scaffolds in wound healing and tissue engineering. NRFHH 2023;4:1–23. <https://doi.org/10.53365/nrfhh/175205>.
6. Furtado M, Chen L, Chen Z, Chen A, Cui W. Development of fish collagen in tissue regeneration and drug delivery. Engineered Regeneration 2022;3:217–31. <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2022.05.002>.
7. Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in Wound Healing. Bioengineering 2021;8:63. <https://doi.org/10.3390/bioengineering8050063>.
8. Ghofrani A, Hassannejad Z. Collagen-Based Therapies for Accelerated Wound Healing. Biochemistry, vol. 0, IntechOpen; 2024. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1004079>.
9. Fan L, Ren Y, Emmert S, Vučković I, Stojanovic S, Najman S, et al. The Use of Collagen-Based Materials in Bone Tissue Engineering. IJMS 2023;24:3744. <https://doi.org/10.3390/ijms24043744>.
10. Tsai S-J, Chen M-H, Lin H-Y, Lin C-P, Chang H-H. Pure type-1 collagen application to third molar extraction socket reduces postoperative pain score and duration and promotes socket bone healing. Journal of the Formosan Medical Association 2019;118:481–7. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.003>.
11. Cho H, Jung H-D, Kim B-J, Kim C-H, Jung Y-S. Complication rates in patients using absorbable collagen sponges in third molar extraction sockets: a retrospective study. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2015;41:26. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2015.41.1.26>.
12. Singh S, Young A, McNaught C-E. The physiology of wound healing. Surgery (Oxford) 2017;35:473–7. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004>.
13. Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite P, editors. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. Cham: Springer International Publishing; 2022. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-91920-7>.
14. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. Surgery (Oxford) 2008;26:31–7. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2007.11.005>.

15. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res* 2010;89:219–29. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>.
16. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules* 2021;11:700. <https://doi.org/10.3390/biom11050700>.
17. Garraud O, Hozzein WN, Badr G. Wound healing: time to look for intelligent, ‘natural’ immunological approaches? *BMC Immunol* 2017;18:23. <https://doi.org/10.1186/s12865-017-0207-y>.
18. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol* 2020;10:200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>.
19. Fernández-Guarino M, Hernández-Bule ML, Bacci S. Cellular and Molecular Processes in Wound Healing. *Biomedicines* 2023;11:2526. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092526>.
20. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:3861–85. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>.
21. Azizah N, Ochiai Y, Nurilmala M. Collagen peptides from Pangasius fish skin as antioxidants. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci* 2020;404:012055. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/404/1/012055>.
22. Kusumawinahyu CA, Abidin SA, Patmawati, Pudjiastuti DY, Nirmala D, Alamsjah MA, et al. Effects of Different Acetic Acid Immersion Time on the Properties of Collagen from Pangasius Skin. *JIPK* 2022;14:411–7. <https://doi.org/10.20473/jipk.v14i2.33532>.
23. Singh P, Benjakul S, Maqsood S, Kishimura H. Isolation and characterisation of collagen extracted from the skin of striped catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*). *Food Chemistry* 2011;124:97–105. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.05.111>.
24. Wang T, Yang L, Wang G, Han L, Chen K, Liu P, et al. Biocompatibility, hemostatic properties, and wound healing evaluation of tilapia skin collagen sponges. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 2021;36:44–58. <https://doi.org/10.1177/0883911520981705>.
25. Rajabimashhadi Z, Gallo N, Salvatore L, Lionetto F. Collagen Derived from Fish Industry Waste: Progresses and Challenges. *Polymers* 2023;15:544. <https://doi.org/10.3390/polym15030544>.
26. Wang L, Qu Y, Li W, Wang K, Qin S. Effects and metabolism of fish collagen sponge in repairing acute wounds of rat skin. *Front Bioeng Biotechnol* 2023;11:1087139. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1087139>.
27. Sadi NH, Yoga GP. Skin characteristic of Pangasius Catfish in Indonesia. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci* 2021;789:012026. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/789/1/012026>.
28. Cruz MA, Araujo TA, Avanzi IR, Parisi JR, De Andrade ALM, Rennó ACM. Collagen from Marine Sources and Skin Wound Healing in Animal Experimental Studies: a Systematic Review. *Mar Biotechnol* 2021;23:1–11. <https://doi.org/10.1007/s10126-020-10011-6>.

29. Siang Lian Mang PV, Jiraungkoorskul W. Comparative Analysis of Morphometric Characteristics and Mucous Cell Distribution between *Pangasius hypophthalmus* and *Clarias batrachus*. *Egypt J of Aquatic Biolo and Fish* 2020;24:351–64. <https://doi.org/10.21608/ejabf.2020.92252>.
30. Wang L, Li W, Qu Y, Wang K, Lv K, He X, et al. Preparation of Super Absorbent and Highly Active Fish Collagen Sponge and its Hemostatic Effect in vivo and in vitro. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10:862532. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.862532>.
31. Fredy Mardiyantoro, Nenny Prasetyaningrum, Miftakhul Cahyati, Zefry Zainal Abidin, Norifumi Nakamura. Potential Effect of Djambal Catfish (*Pangasius djambal*) Gelatin as Biomaterial Product on Healing Socket after Tooth Extraction in Rats. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology* 2021;15:2379–87. <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v15i2.14728>.
32. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A, et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *IJMS* 2019;20:1119. <https://doi.org/10.3390/ijms20051119>.
33. Nanik Zubaidah, Muhammad Luthfi, Wisnu Setyari, Retno Palupi, Nur Imamatul Ummah, Ardyta Lintang Maheswari, et al. Regenerative alveolar bone in dental sockets of diabetic wistar rats post tooth extraction. *Bali Med J* 2022;11:1699–705. <https://doi.org/10.15562/bmj.v11i3.3874>.
34. Indrawati D, Munadzirah E, Sulisetyawati TB, El Fadhlallah P. Sponge amnion potential in post tooth extraction wound healing by interleukin-6 and bone morphogenetic protein-2 expression analysis: An animal study. *Dent Res J* 2019;16:283. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.266089>.
35. Laillyza A M, Puspitasar D. Effect of *Channa micropeltes* for Increasing Lymphocyte and Fibroblast Cells in Diabetic Wound Healing. *J of Medical Sciences* 2018;18:205–10. <https://doi.org/10.3923/jms.2018.205.210>.
36. Fitriani D, Prasetyaningrum N, Sinta Gitaning R. The Effect of Avocado's (*Persea Americana*) Ethanolic Extract for Increasing Macrophages Cells in *Rattus Norvegicus* Post Extraction Socket. *Proceedings of the International Dental Conference of Sumatera Utara 2017 (IDCSU 2017)*, Medan, Indonesia: Atlantis Press; 2018. <https://doi.org/10.2991/idcsu-17.2018.17>.
37. M.MedSc dr T, M.Kes D dr DHH, M.Sc dr RH. *Protokol Penelitian dan Analisis Data Studi Eksperimental*. CV. Bintang Semesta Media; 2022.
38. M H-K, M V-D, M M. Procedure and Care in the Exodontia of Molars in Albino Rats for Experimental Purposes. *Int J Dent Oral Health* 2020;6. <https://doi.org/10.16966/2378-7090.310>.
39. Hutomo FR, Permatasari N, Wulan KA. Effect Of *Panax Ginseng* Extract For The Increased Number Of Fibroblasts Cells After Tooth Extraction. *Insisiva Dental Journal: Majalah Kedokteran Gigi Insisiva* 2012;1. <https://doi.org/10.18196/di.v1i1.509>.
40. Elbially ZI, Atiba A, Abdelnaby A, Al-Hawary II, Elsheshtawy A, El-Serehy HA, et al. Collagen extract obtained from Nile tilapia (*Oreochromis niloticus* L.) skin accelerates wound healing in rat model via up regulating

- VEGF, bFGF, and α -SMA genes expression. *BMC Vet Res* 2020;16:352. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02566-2>.
41. Hadfi NH, Sarbon NM. Physicochemical properties of silver catfish (*Pangasius* sp.) skin collagen as influenced by acetic acid concentration. *Food Res* 2019;783–90. [https://doi.org/10.26656/fr.2017.3\(6\).130](https://doi.org/10.26656/fr.2017.3(6).130).
 42. Wibowo AR, Octarina O, Munadziroh E, Handharyani E. THE EFFECT OF APPLICATION BOVINE AMNIOTIC MEMBRANE ON OSTEOBLASTS, OSTEOCYTES, AND COLLAGEN. *Padjadjaran J Dent* 2023;35:163. <https://doi.org/10.24198/pjd.vol35no2.46522>.
 43. Ilyas MS, Fahim A, Awan U, Athar Y, Sharjee N, Imran A, et al. Effect of Honey on Healing of Extracted Tooth Socket of Albino Wista Rats. | *International Medical Journal* | EBSCOhost 2015. <https://openurl.ebsco.com/contentitem/gcd:110850711?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:gcd:110850711> (accessed July 24, 2024).
 44. Hilma N, Nuri N, Puspitasari E, Ningsih IY. Gambaran Histopatologi Organ Jantung Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dalam Uji Toksisitas Akut Kombinasi Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* Lmk.) dan Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.). *PK* 2018;6:240. <https://doi.org/10.19184/pk.v6i2.7574>.
 45. Khoswanto C, Juliastuti WS, Adla KA. The effect of Avocado leaf extract (*Persea americana* Mill.) on the fibroblast cells of post-extraction dental sockets in Wistar rats. *Dent J* 2018;51:129–32. <https://doi.org/10.20473/j.djmk.v51.i3.p129-132>.
 46. Puspita S, Hanifatunnisa LS, Dharmayanti AWS, Mahanani ES, Saleh E. EFFECT OF FIBROIN SPONGE ON ALVEOLAR BONE REMODELING PROCESS POST TOOTH EXTRACTION. *ODONTO : Dental Journal* 2022;9:7. <https://doi.org/10.30659/odj.9.0.7-15>.
 47. Oki AS, Diyatri I, Wibawa KGP. Differences Post-extraction Collagen-density of Wistar-rat With Aerobic and Anaerobic Interval-training. *IJDM* 2019;2:32. <https://doi.org/10.20473/ijdm.v2i2.2019.32-34>.
 48. Irmawati A, Melinda N, Tantiana, Azzaim YA, Balqis NF, Al-Tayar B. The role of continuous moderate-intensity exercise on increasing collagen density after tooth extraction. *Dent J* 2024;57:38–44. <https://doi.org/10.20473/j.djmk.v57.i1.p38-44>.
 49. Rasul I, Setiady D. Efficacy of mengkudu leaves extract (*Morinda citrifolia*) on wound healing rate post tooth extraction in white rats (*Rattus norvegicus*). *J Dentomaxillofac Sci* 2018;3:28. <https://doi.org/10.15562/jdmfs.v3i1.547>.
 50. Mardiyantoro F, Prasetyaningrum N, Rahmastuti HT. Histopathological characteristics of dental socket healing on collagen density following use of pangas catfish (*Pangasius djambal*) gelatin. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia* 2020;5:120. <https://doi.org/10.22146/majkedgiind.39830>.
 51. Ismardianita E, Widyawati W, Elianora D, Rosalina W, Nofrike L, Khairani VY. The effectiveness methanol extract *Clausena excavate* on number of fibroblast and density of collagen fibers after tooth extraction.

- Journal of Dentomaxillofacial Science 2019;4:170–5. <https://doi.org/10.15562/jdmfs.v4i3.996>.
52. Tavakoli A, Sagart A. Evaluation of hemosponge in promoting dental socket healing after 3rd mandibular premolar extraction in a feline model. *Braz J Oral Sci* 2015;14:330–3. <https://doi.org/10.1590/1677-3225v14n4a14>.
 53. Kim J-W, Seong T-W, Cho S, Kim S-J. Randomized controlled trial on the effectiveness of absorbable collagen sponge after extraction of impacted mandibular third molar: split-mouth design. *BMC Oral Health* 2020;20:77. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1063-3>.
 54. Silva PF, Brito MVH, Pontes FSC, Ramos SR, Mendes LC, Oliveira LCM. Copaiba oil effect on experimental jaw defect in Wistar rats. *Acta Cir Bras* 2015;30:120–6. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502015002000006>.
 55. Menezes ACDS, Alves LDB, Goldemberg DC, De Melo AC, Antunes HS. Anti-inflammatory and wound healing effect of Copaiba oleoresin on the oral cavity: A systematic review. *Heliyon* 2022;8:e08993. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08993>.
 56. Rezandaru F, Syamsudin E, Hadikrishna I, Juniantito V. Effectiveness of the application of bawang dayak (*eleutherine palmifolia* l. merr) extracts on healing process in the osteitis alveolar post tooth extraction through fibroblast examination, collagen density and amount of osteogenesis (experimental study). *Journal of Dentomaxillofacial Science* 2020;5:28–33. <https://doi.org/10.15562/jdmfs.v5i1.933>.
 57. Adewumi Alabi M, Olusola-Makinde O, Kolawole Oladunmoye M. Evaluation of Phytochemical Constituents and Antibacterial Activity of *Chromolaena Odorata* L. Leaf Extract against Selected Multidrug Resistant Bacteria Isolated from Wounds. *SAJRM* 2020:1–9. <https://doi.org/10.9734/sajrm/2019/v5i330132>.
 58. Eroschenko VP. *Atlas of Histology with Functional Correlations*. Wolters Kluwer; 2017.
 59. Silva T, Moreira-Silva J, Marques A, Domingues A, Bayon Y, Reis R. Marine Origin Collagens and Its Potential Applications. *Marine Drugs* 2014;12:5881–901. <https://doi.org/10.3390/md12125881>.
 60. Oslan SNH, Li CX, Shapawi R, Mokhtar RAM, Noordin WNMD, Huda N. Extraction and Characterization of Bioactive Fish By-Product Collagen as Promising for Potential Wound Healing Agent in Pharmaceutical Applications: Current Trend and Future Perspective. *International Journal of Food Science* 2022;2022:1–10. <https://doi.org/10.1155/2022/9437878>.
 61. Hanafiah OA, Hanafiah DS, Dohude GA, Satria D, Livita L, Moudy NS, et al. Effects of 3% binahong (*Anredera cordifolia*) leaf extract gel on alveolar bone healing in post-extraction tooth socket wound in Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *F1000Res* 2022;10:923. <https://doi.org/10.12688/f1000research.72982.2>.
 62. Isnandar I, Hanafiah OA, Lubis MF, Lubis LD, Pratiwi A, Erlangga YSY. The effect of an 8% cocoa bean extract gel on the healing of alveolar osteitis

- following tooth extraction in Wistar rats. *Dent J* 2022;55:7–12. <https://doi.org/10.20473/j.djmk.v55.i1.p7-12>.
63. Shi S, Wang L, Song C, Yao L, Xiao J. Recent progresses of collagen dressings for chronic skin wound healing. *Collagen & Leather* 2023;5:31. <https://doi.org/10.1186/s42825-023-00136-4>.
 64. Zhang Y, Wang Y, Li Y, Yang Y, Jin M, Lin X, et al. Application of Collagen-Based Hydrogel in Skin Wound Healing. *Gels* 2023;9:185. <https://doi.org/10.3390/gels9030185>.
 65. Lim Y-S, Ok Y-J, Hwang S-Y, Kwak J-Y, Yoon S. Marine Collagen as A Promising Biomaterial for Biomedical Applications. *Marine Drugs* 2019;17:467. <https://doi.org/10.3390/md17080467>.
 66. Safaruddin S, Safitri NAA, Yuliana B, Firman I. Formulasi Gel Lendir Ikan Gabus (*Channa Striata*) dan Uji Efektivitas Sebagai Obat Luka Bakar Pada Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*). *Prosiding Seminar Nasional Universitas Indonesia Timur* 2019;1:248–5
 67. Wati DP, Ilyas S, Yurnadi. *Prinsip dasar tikus sebagai model penelitian*. Medan; Indonesia: USU Press;2024.
 68. Khoswanto C. A New Technique for Research on Wound Healing through Extraction of Mandibular Lower Incisors in Wistar Rats. *Eur J Dent* 2019;13:235–7. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694312>.
 69. Shang L, Li M, Xu A, Zhuo F. Recent applications and molecular mechanisms of hyaluronic acid in skin aging and wound healing. *Medicine in Novel Technology and Devices* 2024;23:100320. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2024.100320>.
 70. Mostafa D, Alzahrani M, Alatawi JA, Alsirhani SF, Alshehri A, Mazyed Almutiri A. Effect of Hyaluronic Acid Gel on Healing of Simple Dental Extraction Sockets: A Pilot Study. *Open Access Maced J Med Sci* 2021;9:190–5. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6913>.
 71. Gengigel/Gengigel Prof: Dosages and Ingredients | Full Prescribing Info | MIMS Malaysia n.d. <https://www.mims.com/malaysia/drug/info/gengigel-gengigel%20prof?type=full> (accessed October 5, 2024).
 72. Shukla K, Pebilli KK. Role of hyaluronic acid in post-extraction healing. *JOOO* 2023;9:192–201. <https://doi.org/10.18231/j.jooo.2023.042>.
 73. Sari DS, Aisyah S, Rachmawati D, Sutjiati R, Yuwono B. EFFECTIVENESS OF ROBUSTA COFFEE BEAN EXTRACT GEL (*Coffea canephora*) ON THE THICKNESS OF COLLAGEN FIBERS AFTER WISTAR RAT TOOTH EXTRACTION. *Odonto : Dental Journal* 2023;10:162–71.
 74. Veny L, Trisnawaty, Angelina NR. The effect of administration of siamese catfish (*pangasius hypophthalmus*) extract on fibroblast cells after tooth extraction in wistar rats. *J Dentomaxillofac Sci* 2022;1:34-38.
 75. Suptijah P, Indriani D, Wardoyo SE. ISOLASI DAN KARAKTERISASI KOLAGEN DARI KULIT IKAN PATIN (*Pangasius sp.*). *JSN* 2018;8:8. <https://doi.org/10.31938/jsn.v8i1.106>.
 76. Yanti F, Dharmayanti N, Suryanti S. Aktivitas Antioksidan Kolagen dari Kulit Ikan Patin (*Pangasius sp.*) dengan Enzim Bromelin Kasar Kulit Nanas

- (*Ananas comosus* L.): Antioxidant Activity of Collagen from the Skin of Pangas Catfish (*Pangasius* sp) with Crude Bromelain Enzyme of Pineapple Peel. *JPHPI* 2022;25:88–96. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v25i1.36731>.
77. Girsang V, Reveny J, Nainggolan M. ISOLATION AND CHARACTERIZATION COLLAGEN OF PATIN FISH SKIN (*Pangasius* Sp.). *Asian J Pharm Res Dev* 2020;8:47–51. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v8i1.661>.
 78. Hasri NM, Zebua N, Sudewi. Test of Burn Wounds Healing Effects of Collagen From Snakehead Fish (*Channa striata*) Bone in The Preparation of Cream on Male White Rats (*Rattus norvegicus*). *Idjpcr* 2020;3:62–75. <https://doi.org/10.32734/idjpcr.v3i1.3977>.
 79. Devi HLNA, Suptijah P, Nurilmala M. Effectiveness of Alkali and Acid to Produce Collagen from Fish Skin of Striped Catfish. *Jurnal PHPI* 2017;20:255. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v20i2.17906>.
 80. Udeabor SE, Heselich A, Al-Maawi S, Alqahtani AF, Sader R, Ghanaati S. Current Knowledge on the Healing of the Extraction Socket: A Narrative Review. *Bioengineering* 2023;10:1145. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10101145>.
 81. Kurniawati A, Kristanti YD, Rahmat NA, Rahayu YC, Cholid Z, Sosiawan A. The role of purple leaves extract (*Graptophyllum Pictum* (L.) Griff) on the number of fibroblasts and blood vessels in the socket after tooth extraction. *Dent J* 2024;57:56–61. <https://doi.org/10.20473/j.djmk.v57.i1.p56-61>.
 82. Bayu Rosanto Y, Ardhiyanti V. Acceleration of angiogenesis in wound healing after tooth extraction with kirinyuh (*Chromolaena odorata*) leaf extract. *BIO Web Conf* 2021;41:07001. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20214107001>.
 83. Nyoman Ayu Anggayanti, Eka Pramudita Ramadhany, Lady Millenia Natasya, Magdalena Leony Chandra. The effect of Temulawak extract gel on angiogenesis and re-epithelization rate post-tooth extraction of Wistar rats. *World J Adv Res Rev* 2023;20:135–41. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.20.1.1969>.
 84. Yahya EB, Setiawan A, Wibowo MD, Danardono E. The effect of topical curcumin extract on fibroblast count and collagen density as an indicator on accelerating clean wound healing process: A study on wistar rats. *Systematic Reviews in Pharmacy* 2020;11:567–70. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.5.74>.
 85. Kurniawati A, Saputra DR, Cholid Z, Putra HK. CACAO SEED (*THEOBROMA CACAO* L.) EXTRACT GEL EFFECT ON THE NEUTROFIL NUMBER AFTER TOOTH EXTRACTION. *ODONTO: Dental Journal* 2020;7:60. <https://doi.org/10.30659/odj.7.1.60-67>.
 86. Ernawati DS, Surboyo MDC, Ayuningtyas NF, Nagoro AAB. Role of Inflammatory Cell Responses in Stimulating Fibroblasts in Diabetic Oral Ulcer after Treatment with Liquid Smoke of Coconut Endocarp: A Histological Assessment. *Eur J Dent* 2021;15:071–6. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715913>.