

Effect of Resorbable Collagen Plug (RCP) on Extraction Wound Healing Pengaruh *Resorbable Collagen Plug* (RCP) terhadap Penyembuhan Luka Ekstraksi

Agustine H. Santoso,¹ Silvi Kintawati,² Vinna K. Sugiaman³

¹Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

²Bagian Oral Biologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

³Bagian Oral Patologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

Email: vinnakurniawati@yahoo.co.id

Received: September 12, 2021; Accepted: March 1, 2022; Published on line: March 3, 2022

Abstract: Ideal tooth extraction is removal of complete tooth structure from the alveolar bone with minimal trauma and without causing any pain. It leaves a wound in the form of an open tooth socket. Efforts to reduce the problem of wound healing can be done inter alia by forming new tissue engineering that replaces the damaged tissue with collagen which is easily absorbed biologically and has good biocompatibility. One of the wound covering materials containing collagen is resorbable collagen plug (RCP). It serves to accelerate wound healing, control bleeding due to its intrinsic hemostatic property, and accelerate the wound healing process. This was a literature review study using databases namely PubMed, Embase, Wiley Online Library, and National Center for Biotechnology. The keywords were tooth extraction, wound healing, collagen, and resorbable collagen plug. The results showed that the RCP could accelerate wound healing because it contained collagen which had the ability to stabilize blood clotting and to protect wounds. In conclusion, the use of resorbable collagen plug can accelerate wound healing after tooth extraction due to its collagen content.

Keywords: dental extraction; wound healing process; resorbable collagen plug (RCP)

Abstrak: Pencabutan gigi ideal adalah pengangkatan struktur gigi secara utuh dari tulang alveolar tanpa menimbulkan rasa sakit dengan trauma minimal. Tindakan pencabutan meninggalkan luka berupa soket gigi terbuka. Tujuan penyembuhan luka yaitu memperbaiki kerusakan jaringan dan fungsi organ. Upaya untuk mengurangi masalah penyembuhan luka dapat dilakukan, salah satunya dengan membentuk rekayasa jaringan baru yang menggantikan jaringan rusak yaitu dengan kolagen. Kolagen merupakan protein yang memiliki sifat mudah diserap secara biologis serta memiliki biokompatibilitas yang baik. Salah satu bahan penutup luka yang mengandung kolagen ialah *resorbable collagen plug* (RCP) yang berfungsi membantu mempercepat penyembuhan luka, mengontrol pendarahan oleh karena sifat hemostatik instrinsik, dan mempercepat proses penyembuhan luka. Penelitian ini merupakan suatu *literatur review* menggunakan *database* dari *PubMed*, *Embase*, *Wiley Online Library*, dan *National Center for Biotechnology* dengan kata kunci yang meliputi pencabutan gigi, penyembuhan luka, kolagen, *Resorbable Collagen Plug*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa RCP dapat membantu mempercepat penyembuhan luka karena mengandung kolagen yang memiliki kemampuan untuk menstabilkan pembekuan darah dan dapat melindungi luka. Simpulan penelitian ini ialah penggunaan *resorbable collagen plug* dapat membantu mempercepat penyembuhan luka setelah pencabutan gigi oleh karena adanya kandungan kolagen.

Kata kunci: pencabutan gigi; penyembuhan luka; *resorbable collagen plug* (RCP)

PENDAHULUAN

Pencabutan gigi merupakan tindakan yang umum dilakukan oleh seorang dokter gigi dalam praktik kedokteran gigi sehari-hari dengan tindakan yang sesuai dan prosedur yang benar.¹ Tindakan pencabutan gigi akan meninggalkan luka berupa soket gigi yang terbuka dan menyebabkan keadaan tidak nyaman bagi pasien.² Luka setelah pencabutan gigi akan melibatkan proses penyembuhan luka sampai luka menutup sempurna dan jaringan kembali normal.³ Penyembuhan luka meliputi fase hemostasis (menghentikan perdarahan dengan koagulasi/pembekuan darah), fase inflamasi (menghilangkan jaringan nekrotik dan mencegah infeksi akibat agen mikroba patogen), fase proliferasi (adanya makrofag yang bertugas memfagositosis patogen dan kemudian digantikan oleh fibroblas untuk menghasilkan kolagen), fase maturasi (bertujuan untuk memaksimalkan struktur dan menambah kekuatan jaringan baru, terjadi pembentukan epitel dan jaringan parut), dan fase remodeling (terjadi anti deposit kolagen karena luka sudah sembuh).⁴

Pada fase proliferasi penyembuhan luka, kolagen sangat membantu dalam hal membentuk rekayasa jaringan baru yang akan menggantikan jaringan rusak maupun jaringan nekrosis.⁵ Kolagen merupakan protein yang berfungsi memberikan informasi biologis untuk sel-sel yang mendukung adhesi sel, proliferasi, dan menyalurkan respons kemotaksis. Kolagen memiliki sifat yang dapat diserap secara biologis serta memiliki biokompatibilitas baik sehingga dapat menghasilkan rekayasa jaringan selama penyembuhan luka.⁶ Penyembuhan luka memiliki tujuan untuk memperbaiki atau meregenerasi jaringan dan fungsi organ dari kerusakan yang diakibatkan oleh luka.⁷ Proses ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, hormonal, penyakit sistemik, stres, nutrisi, konsumsi obat-obatan, merokok, dan alkohol.⁸

Penatalaksanaan penyembuhan luka dapat dibantu dengan menggunakan bahan penutup luka. Salah satu bahan penutup luka yang tersedia secara komersial yang diperuntukkan untuk membantu menghasilkan

penyembuhan luka yang efektif yaitu *resorbable collagen plug* (RCP).⁹ RCP bermanfaat dalam membantu mempercepat dan menyempurnakan proses penyembuhan luka setelah pencabutan gigi. RCP merupakan matriks kolagen *resorbable* terbuat dari serat kolagen utuh yang tersedia secara komersial, berpori, memiliki sifat hemostatik instrinsik untuk mengontrol perdarahan, melindungi dasar luka selama penyembuhan soket gigi setelah pencabutan gigi, sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka.¹⁰

Mekanisme kerja RCP ialah membantu koagulasi darah pada soket gigi setelah pencabutan gigi dengan adanya kandungan matriks kolagen lunak yang dapat diresorpsi, yang merupakan hasil rekayasa dari kolagen tipe I. Kolagen tipe I merupakan tipe kolagen paling umum ditemukan di matriks ekstrasel, yang dapat membantu pembentukan dan distribusi fibril kolagen esensial pada proses regenerasi.¹¹

Cara penggunaan RCP yaitu dengan menempatkan RCP ke dalam soket gigi setelah pencabutan gigi, kemudian strukturnya yang berpori seperti spons akan menyerap darah dengan cepat sehingga terbentuk bekuan darah. Kolagen yang terdapat dalam RCP memungkinkan agregasi trombosit untuk menstabilkan gumpalan darah dan pelepasan faktor pertumbuhan tulang. RCP memiliki waktu resorpsi sekitar 10-14 hari.¹²

RCP dibiarkan di dalam soket gigi sampai luka soket gigi setelah pencabutan gigi sembuh sempurna. Tercatat dalam literatur penggunaan RCP memberikan hasil baik atau bisa dikatakan hampir sempurna pada dimensi vertikal luka setelah sembuh yang berkaitan dengan peningkatan volume jaringan lunak.¹³ RCP tidak hanya melindungi substansi tulang, tetapi juga untuk memberikan sifat hemostatik, dan berkontribusi terhadap ketidaknyamanan pasien selama setelah pencabutan gigi. Selain menstabilkan bekuan darah, RCP juga bertindak sebagai agen kemotaktik untuk fibroblas yang menghasilkan kolagen.¹⁴

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu *litera-*

ture review yang dilakukan secara kualitatif dengan mencari referensi teori yang relevan. Sumber data guna penyusunan artikel ini diperoleh melalui mesin pencari *PubMed*, *Embase*, *Wiley Online Library*, dan *National Center for Biotechnology* dengan kata kunci yang dipilih dari teks (judul dan abstrak), meliputi: pencabutan gigi, penyembuhan luka, kolagen, *Resorbable Collagen Plug*. Kriteria jurnal dengan subjek penelitian pencabutan gigi pada gigi permanen. Penelitian dilakukan di Universitas Kristen Maranatha Bandung, sejak bulan Februari sampai dengan bulan Juni tahun 2021.

HASIL PENELITIAN

Penyembuhan luka diklasifikasikan atas penyembuhan primer yaitu penyembuhan yang terjadi pada luka bersih atau luka bedah tidak terinfeksi, dan penyembuhan sekunder yaitu penyembuhan luka yang terjadi apabila tidak ada bantuan penyembuhan luka dari luar dimana penyembuhan luka berlangsung secara alami dan akan membentuk jaringan granulasi dan jaringan parut yang lebih besar dibandingkan penyembuhan primer.¹⁵

Kolagen merupakan protein yang terdiri dari molekul tunggal (monomer) yang berkaitan menjadi tiga rantai polipeptida untuk membentuk struktur *triple helix*. Dalam *triple helix*, setiap susunan ketiga pada asam amino ialah glisin, dan struktur rantai umum dilambangkan sebagai Gly-X-Y, dimana asam amino X dan Y umumnya ialah prolin dan hidrosiprolin.^{16,17} Prolin dan hidrosiprolin mencapai sekitar 21% dari residu asam amino pada kolagen yang jarang ditemukan pada protein lain selain pada kolagen dan elastin. Kolagen sendiri mengandung 35% glisin dan 11% alanine. Hal inilah yang membuat kolagen memiliki sifat kenyal. Kolagen ini juga merupakan komponen serat utama dalam tulang, gigi, tulang rawan, lapisan kulit dalam, dan tendon sehingga menjadi kenyal.^{18,19}

Kolagen memiliki kemampuan dan peran antara lain hemostasis, interaksi dengan trombosit, interaksi dengan fibronektin, meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, meningkatkan faktor pertumbuhan, dan memacu

proses fibroplasia dan proliferasi sel-sel epidermis.²⁰

Sintesis kolagen diperbanyak saat deposisi matrik ekstrasel, serta dipengaruhi dan diperbanyak oleh faktor pertumbuhan dan sitokin yaitu *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor β* (TGF β), *fibroblast growth factor* (FGF), *interleukin-1* (IL 1), *interleukin-4* (IL 4) dan *immunoglobulin G 1* (IgG 1) yang diproduksi oleh leukosit dan limfosit.²¹

Resorbable collagen plug (RCP) merupakan matriks kolagen yang secara alami dapat terurai dan direkayasa dari kolagen tipe I, dan memiliki ketebalan dan struktur berpori seperti spons yang memungkinkan untuk menyerap cairan dan darah pada luka. RCP terbuat dari serat kolagen utuh sehingga memiliki sifat hemostatik intrinsik untuk mengontrol pendarahan serta melindungi dasar luka sekaligus mempercepat proses penyembuhan.²²

Resorbable collagen plug terbuat dari kolagen tipe I yang berasal dari sapi atau babi. RCP mudah dimanipulasi dan memiliki efek menguntungkan pada koagulasi dan penyembuhan luka, antigenisitas rendah dan kekuatan tensil yang tinggi. Selain itu, RCP dapat meningkatkan perlekatan sel jaringan ikat, dan meningkatkan agregasi platelet yang mengarah pada stabilisasi luka dan peningkatan penyembuhan.²³

Resorbable collagen plug merupakan salah satu material dental paling umum untuk diaplikasikan ke dalam soket gigi setelah pencabutan gigi karena memiliki efek efisien pada hemostasis, memiliki biokompatibilitas baik, biodegradabilitas, dan konduktivitas tulang.²⁴ Kolagen yang terkandung dalam RCP ialah kolagen tipe I yang merupakan kolagen fibrilar yang menyusun komponen utama dari matriks ekstrasel dan digunakan untuk penyembuhan jaringan lunak dan rekonstruksi jaringan keras.²⁵ *Resorbable collagen plug* yang ditempatkan ke dalam soket gigi setelah pencabutan gigi berfungsi untuk meningkatkan hemostasis, memfasilitasi pembentukan jaringan granulasi, dan melindungi permukaan luka. Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya

disebutkan bahwa penggunaan RCP pada ekstraksi gigi molar ketiga menghasilkan tingkat komplikasi relatif rendah dibandingkan dengan pada kondisi umum.^{26,27}

BAHASAN

Pencabutan gigi merupakan tindakan di bidang kedokteran gigi yang dilakukan untuk mengeluarkan gigi dari soket gigi tulang alveolar. Tindakan pencabutan gigi yang dilakukan biasanya menimbulkan luka.²⁸ Luka akibat pencabutan gigi dapat menyebabkan terjadinya komplikasi antara lain perdarahan, pembengkakan, *dry socket*, dan infeksi.²⁹ Luka pencabutan gigi akan melewati proses penyembuhan luka yang terdiri dari fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi.

Penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks. Hemostasis ialah proses pertama pada penyembuhan luka, dan trombosit merupakan faktor hemostasis intravaskuler yang utama. Kolagen berfungsi sebagai agen hemostasis yang sangat efisien karena trombosit melekat pada kolagen, selanjutnya kolagen akan melepaskan substansi yang memulai proses hemostasis.³⁰ Trombosit mempunyai peran penting dalam pembekuan darah dan bersirkulasi ke seluruh tubuh melalui aliran pembuluh darah. Ketika terjadi kerusakan pada pembuluh darah maka trombosit akan menuju ke area tersebut sebagai respon terhadap kolagen yang terpajan di lapisan subendotel pembuluh darah. Disamping melekat pada permukaan luka, trombosit juga akan melekat pada trombosit lain. Proses ini disebut sebagai agregasi trombosit.³¹ Kolagen dapat membantu agregasi trombosit karena kemampuannya mengikat fibronectin. Interaksi kolagen dan trombosit merupakan tahap pertama proses penyembuhan luka yaitu hemostasis, kemudian diikuti dengan vasokonstriksi dan vasodilatasi.³²

Beberapa material dental memiliki nutrisi yang diperlukan untuk membantu mempercepat proses penyembuhan luka, salah satunya ialah *resorbable collagen plug* (RCP) yang diletakkan ke dalam soket gigi setelah pencabutan gigi. Peran RCP dengan kandungan kolagen yang tersedia secara

komersial digunakan untuk menstabilkan koagulasi darah selama penyembuhan soket gigi setelah pencabutan gigi.²⁹ Cara RCP mempercepat penyembuhan luka dengan bertindak sebagai *scaffold* yang berfungsi untuk meningkatkan hemostasis, memfasilitasi pembentukan jaringan granulasi, dan melindungi permukaan luka dalam pembentukan matriks intrasel di dalam soket gigi setelah pencabutan gigi.³³

Pemanfaatan RCP antara lain dapat mengatasi resorpsi tulang alveolar setelah dilakukan pencabutan gigi.³⁴ Sebagian besar resorpsi tulang alveolar terjadi selama tiga bulan pertama selama proses penyembuhan dan RCP memiliki bentuk yang cukup kaku sehingga dapat menjaga ruang soket gigi setelah pencabutan gigi dan mengurangi resorpsi tulang alveolar.³⁵ Selain itu, RCP memiliki tingkat porositas tinggi yaitu >90% dengan diameter pori 100-400 nm. Struktur ini secara bermakna dapat meningkatkan perlekatan sel, proliferasi sel-sel fibroblas untuk menyekresi kolagen, elastin, asam hialuronat, fibronectin, proteoglikan, dan diferensiasi sel yang dapat membantu regenerasi jaringan baru.³⁶ Selain itu, desain RCP yang berpori juga mampu menyerap cairan dan menjaga kelembaban pada daerah luka. Daerah luka dengan tingkat kelembaban yang seimbang berperan dalam menjaga stabilitas sirkulasi darah yang membawa oksigen serta nutrisi ke jaringan sel melalui pembuluh darah dan diperlukan dalam pembentukan jaringan granulasi. Daerah luka yang terlalu kering maupun terlalu basah dapat mengganggu penyembuhan luka; keseimbangan kelembaban pada daerah luka dapat dicapai salah satunya dengan penggunaan material yang bersifat mengabsorpsi sekresi cairan luka yang berlebih.³⁷

Penelitian oleh Guarnieri et al³⁸ menyatakan bahwa penggunaan RCP yang diletakkan dalam soket gigi setelah pencabutan gigi dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka. Kolagen yang terkandung dalam RCP mampu meningkatkan proses penyembuhan tulang dibandingkan dengan lokasi pencabutan gigi yang sembuh secara alami tanpa penggunaan RCP. Hasil

penelitian tersebut menunjukkan keberadaan pertumbuhan jaringan osteoid yang lebih baik, tulang alveolar menunjukkan defek yang normal dengan ketebalan >1,5 mm, sehingga pemasangan implan gigi setelah pencabutan gigi tidak memerlukan waktu penyembuhan lebih dari empat bulan.³⁸ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Liu et al²⁹ yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan volume tulang dan terbentuknya jaringan baru yang lebih baik pada defek yang terdapat pada tikus Wistar dengan penggunaan RCP dibandingkan dengan kelompok kontrol pada tikus Wistar tanpa penggunaan RCP. Setelah delapan minggu, luka pada tikus yang menggunakan RCP menunjukkan penutupan luka dan penyembuhan luka yang hampir sempurna. Pewarnaan hematoksilin dan eosin pada bagian yang didekalsifikasi menunjukkan regenerasi tulang aktif pada kelompok tikus yang menggunakan RCP dan pada pewarnaan *Masson's trichrome* menunjukkan bahwa penggunaan RCP mempercepat proses pematangan kolagen.²⁹

Kolagen merupakan salah satu zat protein yang paling umum digunakan pada soket gigi setelah pencabutan gigi karena memiliki efek yang luas pada pembekuan darah, biokompatibilitas yang merupakan kemampuan untuk berinteraksi dengan sel atau jaringan, dan tidak menyebabkan toksisitas, cedera, atau timbulnya alergi, serta meningkatkan pembentukan tulang. Kolagen memiliki peranan penting dalam penyembuhan luka soket gigi dan merupakan struktur utama jaringan ikat yang berfungsi sebagai *scaffold* untuk pembentukan jaringan baru. Penambahan jumlah kolagen akan merangsang pembentukan sel fibroblas dan mulai mensintesis matriks ekstrasel baru. Selain itu *scaffold* dari kolagen berfungsi untuk mendukung pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) selama penyembuhan luka.³⁹ Kolagen juga mampu mengurangi pembengkakan dan rasa sakit pasca operasi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan yaitu bahwa penggunaan kolagen setelah pencabutan gigi molar ketiga menghasilkan tingkat komplikasi yang relatif rendah diban-

dingkan dengan kondisi pencabutan gigi tanpa menggunakan kolagen.³⁴

Penggunaan bahan kolagen untuk regenerasi tulang telah dilaporkan dalam beberapa penelitian dengan tingkat keberhasilan yang bervariasi. Berberi et al⁴⁰ menyatakan bahwa regenerasi tulang yang lebih baik diamati pada pengguna spons kolagen dalam penyembuhan luka yang diamati pada bulan ke-6 setelah operasi. Penelitian yang dilakukan oleh Ahn et al⁴¹ melaporkan hasil berbeda yaitu penggunaan spons kolagen menghasilkan pembentukan tulang yang tidak maksimal setelah melewati periode penyembuhan tulang selama enam bulan setelah operasi.

Setelah mengkaji manfaat kolagen dalam mempercepat penyembuhan soket gigi pasca pencabutan gigi, maka dapat diasumsikan bahwa penggunaan RCP dapat mempercepat penyembuhan luka setelah pencabutan gigi, sehingga komplikasi setelah pencabutan gigi dapat diminimalisir.

SIMPULAN

Resorbable collagen plug (RCP) dapat mempercepat penyembuhan luka setelah pencabutan gigi. Hal ini disebabkan adanya kolagen yang terkandung di dalam RCP yang berperan dalam menstabilkan pembekuan darah dan melindungi luka.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

Ucapan terima kasih

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Kristen Maranatha yang telah mendukung proses pembuatan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bagheri SC, Jo C. Clinical Review of Oral and Maxillofacial Surgery (2nd ed). Philadelphia: Elsevier, 2011; p. 89-98.
2. Sugiaman V. Peningkatan penyembuhan luka di mukosa oral melalui pemberian aloe vera (Linn) secara topikal. JKM. 2011; 11(1):71-7.
3. Gomes PS, Fernandes MH. Rodent models in

- bone-related research: the relevance of calvarial defects in the assessment of bone regeneration strategies. *Cell Tissue Res J.* 2011;347(3):14-24.
4. Landen NX., Li D, Stahle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(20):3861-85.
 5. Kumar V, Abbas AK, Fauston N. Robbins Basic Pathology (8th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2017. p. 515-522.
 6. Oksidak EO, Osidak MS, Akhmanova MA, Domogatskii SP. Collagen-A biomaterial for delivery of growth factors and tissue regeneration. *Russ J Gen Chem.* 2014;84(2):368-9.
 7. Kareem JJ. Post operative complications associated with non-surgical tooth extraction. *Mustansiria Dent J.* 2008;5(1): 104-13.
 8. Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology and medicine: factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010;89(3): 219-29.
 9. Marcandetti M, Cohen AJ. Wound healing and repair. *Emedicine.* 2012;93(1):858-75.
 10. Kim YK, Yun PY, Lee HJ, Ahn JY, and Kim SG. Ridge preservation of the molar extraction socket using collagen sponge and xenogeneic bone grafts. *J Implant Dent.* 2011;20(2):267-72.
 11. Badylak SF. The extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. *J Cell Dev Biol.* 2002;13(5):377-83.
 12. Randolph R. The use of barrier membranes in implant dentistry. *J Glidewell.* 2018; 13(1):211-47.
 13. Vance GS, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Johnston H, Scheetz JP. Comparison of an allograft in an experimental putty carrier and a bovine-derived xenograft used in ridge preservation: a clinical and histological study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19(4):491-7.
 14. Kotsakis G, Markou N, Chrepa V, Krompa V, Kotsakis A. Alveolar ridge preservation utilizing the 'socket-plug' technique. *International Journal of Oral Implantology and Clinical Research (IJOICR).* 2012; 3(1):25-6.
 15. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology Development, Structure, and Function (1st ed). Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 352-1.
 16. Carcamo SA, Goldman PM. Cutaneous and Cosmetic Laser Surgery (1st ed). India: Elsevier; 2013. p. 183-247.
 17. Slack J. Principles of Tissue Engineering (2nd ed). India: Elsevier; 2012. p. 53-66.
 18. Katili SA. Struktur dan fungsi protein kolagen. *J Pelangi Ilmu.* 2009;2(5):19-28.
 19. Lehninger & Albert L. Dasar-dasar Biokimia (Terjemahan) (1st ed). Jakarta: Erlangga; 2013. p. 20-5.
 20. Wisesa N. Ekstrak pasta daun jambu biji (Psidium guajava linn.) meningkatkan jumlah fibroblas dan ketebalan kolagen pasca pencabutan gigi marmut (Cava cobaya) [Skripsi]. Bali: Universitas Udayana; 2015.
 21. Triyono B. Perbedaan tampilan kolagen di sekitar luka insisi pada tikus Wistar yang diberi infiltrasi penghilang nyeri levobupivakain dan yang tidak diberi levobupivakain [Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2013.
 22. Liu W, Kang N, Dong Y, Guo Y, Zhao D, Zang S, et al. Effect of resorbable collagen plug on bone regeneration in rat critical-size defect model. *Implant Dentistry.* 2016;2(5):163-70.
 23. Chattopadhyay S, Raines R, Glick G. Collagen-based biomaterials for wound healing. *Biopolymers.* 2014;101(8):821-33.
 24. James R, Myron R, Ellis E. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. New York: Elsevier Health Sciences; 2013. p. 185.
 25. Dewi AK. Pembentukan kolagen dalam menentukan kualitas penyembuhan luka [Skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2012.
 26. Tarigan R, Pemila U. Moist wound healing [Skripsi]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2017.
 27. Cho H, Jung HD, Kim BJ, Kim CH, Jung YS. Complication rates in patients using absorbable collagen sponges in third molar extraction sockets: a retrospective study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2015;4(1):26-9.
 28. Chandra HM. Buku Petunjuk Praktis Pencabutan Gigi (1st ed). Makassar: Sagung Seto; 2014. p. 1-3.
 29. Chasanah N, Bashori A, Krismariono A. Ekspresi TGFβ1 setelah pemberian ekstrak gel aloe vera pada soket pencabutan gigi tikus Wistar. *Jurnal Biosains Pascasarjana* 2018;20(1):47-53.
 30. Pramono B, Leksana E, Satoto H. Pengaruh pemberian ropivakain infiltrasi terhadap tampilan kolagen di sekitar luka

- insisi pada tikus Wistar. *Jurnal Anestesiologi Indonesia (JAI)*. 2016; 8(1):7.
31. Setiabudy, Rahajuningsih D. Hemostasis dan thrombosis [Skripsi]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2012.
 32. Novariansyah R. Perbedaan kepadatan kolagen di sekitar luka insisi tikus [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2011.
 33. Mackiewicz Z, Konttinen YT, Kaivisija E, Stegajev V, Wagner HD, Levon J, et al. Extracellular matrix and tissue regeneration. In: *Regenerative Medicine: From Protocol to Patient*. ISBN: 978-3-319-27583-3. Springer International Publishing Switzerland; 2016.
 34. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2005;32(2):212-8.
 35. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. *J Clin Periodontol*. 2008;35(7):630-9.
 36. Yi Sun, Wang C-Y, Wang Z-Y, Yun Cui, Qiu Z-Y, Song T-X, Cui F-Z. Test in canine extraction site preservations by using mineralized collagen plug with or without membrane. *J Biomater Appl*. 2016; 30(9):1285-99.
 37. Field CK, Kerstein MD. Overview of wound healing in a moist environment. *Am J Surg*. 1994;167(S1):S2-S6.
 38. Guarnieri R, Tastarelli L, Stefanelli L, Angelis FD, Mencio F, Pompa G, et al. Bone healing in extraction sockets covered with collagen membrane alone or associated with procine-derived bone graft: a comparative histological and histomorphometric analysis. *J Oral Maxillofac Res*. 2017;2(1):44-7.
 39. Rosanto YB, Handajani J, Susilowati H. Efek pemberian gel getah batang tanaman pisang secara topical terhadap kepadatan serabut kolagen pada proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi. *Dental Journal*. 2012;17(1):34-40.
 40. Berberi A, Nader N, Bou Assaf R, Kazan HF, Khairalah F, Moukarzel N. Sinus floor augmentation with ambient blood and an absorbable collagen sponge: a prospective pilot clinical study. *J Implant Dent*. 2017;2(6):674681.
 41. Ahn JJ, Cho SA, Byrne G, Kim JH, Shin HI. New bone formation following sinus membrane elevation without bone grafting: histologic findings in humans. *Int J Oral Max Implants*. 2011;2(6):83-90.