

Jurnal
KEDOKTERAN GIGI
Universitas Padjadjaran

Volume 33, Edisi 3, Desember 2021
<http://jurnal.unpad.ac.id/jkg>



Publikasi resmi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran
Berafiliasi dengan Persatuan Dokter Gigi Indonesia

Volume 33, No. 3, Desember 2021

Laporan Penelitian dan Laporan Kasus

174 - 179

Perbedaan kadar interleukin-6 dalam darah vena antara pasien dengan dan tanpa periodontitis apikalis
Sandy Dwiputra, Lisda Damayanti, Inne Suherna Sasmita

180 - 187

Efektifitas quad-helix dalam perawatan defisiensi transversal maksila pada anak
Stephanie Wiguna, Risti Saptarini Primarti, Iwan Ahmad Musnamirwan

188 - 194

Efektivitas air perasan pulpa kakao 50% dalam membersihkan smear layer pada dinding saluran akar gigi
Disya Dwi Maulidiyah, Sri Lestari, Raditya Nugroho, Supriyadi, Dwi Warna Aju Fatmawati

195 - 203

Studi eksplorasi ketidakhadiran siswa rujukan Usaha Kesehatan Gigi Sekolah ke Puskesmas II Denpasar Utara
Ni Putu Idaryati, I Wayan Weta, Dyah Pradnyaparamita Duarsa

204 - 212

Studi eksplorasi ketidakhadiran siswa rujukan Usaha Kesehatan Gigi Sekolah ke Puskesmas II Denpasar Utara
Ni Putu Idaryati, I Wayan Weta, Dyah Pradnyaparamita Duarsa

213 - 221

Dental fear anak dengan gangguan spektrum autisme terhadap perawatan gigi
Sandy Dwiputra, Lisda Damayanti, Inne Suherna Sasmita

222 - 233

Hubungan kemampuan mastikasi pemakai gigi tiruan lengkap dengan kekuatan gigit, ketebalan musculus masseter, kemampuan kognitif, dan kualitas hidup lansia
Johni Halim, Suzan Elias, Tri Erri Astoeti, Wita Anggraini

234 - 239

Potensi gel ekstrak cocoon laba-laba *Argiope modesta* 5% terhadap jumlah sel fibroblas dan kepadatan kolagen pada penyembuhan luka gingiva
Nadie Fatimatuzzahro, Peni Pujiastuti, Renda Shania Alicia

240 - 246

Evaluasi morfologi permukaan semen ionomer kaca dengan modifikasi penambahan nanokitosan kumbang tanduk
Deviyanti Pratiwi, Richentya Feiby Salim, Rosalina Tjandrawinata, Komariah

247 - 253

Uji mikrostruktur prototipe implan gigi titanium pasca perlakuan modifikasi permukaan Alternate Soaking Process dengan konsentrasi CaCl₂ dan Na₂HPO₄ yang berbeda
Tira Hamdillah Skripsa, Haniifa Yusiani, Nina Djustiana, Muhammad Asrun Adi Saputra Syam, Yanwar Faza, Arief Cahyanto

254 - 261

Perawatan ortodonti dan bedah open window impaksi gigi insisif permanen pertama rahang atas
Endah Mardiaty, Ira Komara, Ida Ayu Astuti

262 - 271

Penatalaksanaan non-bedah kasus previously initiated therapy gigi molar pertama maksila dengan lesi periapikal dan konfigurasi dua saluran akar mesiobukal
Diatri Nariratih, Hendra Dian Adhita Dharsono

Potensi gel ekstrak cocoon laba-laba *Argiope modesta* 5% terhadap jumlah sel fibroblas dan kepadatan kolagen pada penyembuhan luka gingiva

Nadie Fatimatuzzahro^{1*}, Peni Pujiastuti², Renda Shania Alicia¹

¹Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Indonesia

²Bagian Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Indonesia

*Korespondensi: nadie.fkg@unej.ac.id

Submisi: 04 Juli 2021; Penerimaan: 24 Desember 2021; Publikasi online: 27 Desember 2021

DOI: [10.24198/jkg.v33i3.34401](https://doi.org/10.24198/jkg.v33i3.34401)

ABSTRAK

Pendahuluan: Sutra cocoon laba-laba merupakan bahan alternatif yang diketahui sering digunakan oleh masyarakat tradisional untuk menghentikan pendarahan dan menutup luka. Cocoon laba-laba terdiri dari asam amino glisin dan alanin yang berkontribusi pada adhesi dan proliferasi sel. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis potensi gel ekstrak sutra cocoon laba-laba *Argiope modesta* 5% terhadap jumlah sel fibroblas dan kepadatan kolagen pada penyembuhan luka gingiva. **Metode:** Penelitian *experimental laboratories* dengan *the post-test only control group design*. Sampel yang digunakan sebanyak 35 ekor tikus wistar jantan, dibagi secara acak menjadi 3 kelompok yaitu (a) kelompok kontrol negatif, diaplikasikan gel plasebo; (b) kelompok perlakuan, diberi gel ekstrak cocoon laba-laba 5%; (c) kelompok sehat, tidak diberi perlakuan maupun terapi. Lima belas ekor tikus kelompok kontrol negatif dan 15 ekor tikus kelompok perlakuan dibagi menjadi 3 sub kelompok hari pengamatan, yaitu hari ke-3, ke-5 dan hari ke-7 yang terdiri dari 5 ekor tikus setiap sub kelompok. Kelompok tikus sehat terdiri dari 5 ekor tikus. Perlukaan dibuat pada mukosa gingiva M1 kiri rahang bawah, kemudian dilakukan aplikasi gel. Hewan coba di euthanasia untuk selanjutnya dibuat sediaan histologi dan dilakukan pengamatan sel fibroblas dan kolagen. **Hasil:** Terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,01$) rerata jumlah fibroblas kelompok perlakuan ($18,67\pm 0,72$) dibanding kelompok kontrol negatif ($12,08\pm 0,32$) dan kelompok sehat ($9,17\pm 0,43$) pada hari ke-7. Rerata kolagen berbeda signifikan ($p=0,01$) pada kelompok perlakuan ($245,12\pm 1,07$) dibanding kelompok kontrol negatif ($231,53\pm 0,90$) dan kelompok sehat ($248,75\pm 1,27$) pada hari ke-7. **Simpulan:** Aplikasi gel ekstrak cocoon laba-laba (*Argiope modesta*) 5% terbukti meningkatkan jumlah sel fibroblas dan kepadatan kolagen.

Kata kunci: cocoon; laba-laba; glisin; alanin; fibroblast; kolagen

Potential of 5% Argiope modesta spiders cocoon extract gel on the fibroblasts number and collagen density in gingival wound healing

ABSTRACT

Introduction: Spider cocoon silk is an alternative material that traditional people often use to stop bleeding and close wounds. Spider cocoon is composed of glycine and alanine amino acids which contribute to cell adhesion and proliferation. This study aimed to analyze the potency of the 5% *Argiope modesta* spider silk extract gel on the number of fibroblasts and collagen density on gingival wound healing. **Methods:** Experimental laboratory research with the post-test only control group design. The samples used were 35 male Wistar rats, randomly divided into three groups, namely (a) negative control group, placebo gel was applied; (b) the treatment group was given 5% spider cocoon extract gel; (c) healthy group, not given any injury or therapy. Fifteen rats in the negative control group and 15 rats in the treatment group were divided into three subgroups on the day of observation, namely, on the third, fifth and seventh days, which consisted of five rats in each subgroup. The healthy rat group consisted of five rats. An injury was made on the mandibular left M1 gingival mucosa, and then the gel was applied. Experimental animals were euthanized for further histology preparation, and observations of fibroblasts and collagen cells were carried out. **Results:** There was a significant difference ($p=0.01$) in the mean number of fibroblasts in the treatment group (18.67 ± 0.72) compared to the negative control group (12.08 ± 0.32) and the healthy group (9.17 ± 0.43) on the seventh day. The mean collagen was significantly different ($p=0.01$) in the treatment group (245.12 ± 1.07) compared to the negative control group (231.53 ± 0.90) and the healthy group (248.75 ± 1.27) on the day of seventh. **Conclusions:** The application of spider cocoon extract gel (*Argiope modesta*) 5% increases the number of fibroblasts and collagen density.

Keywords: cocoon; spider; glycine; alanine; fibroblasts; collagen

PENDAHULUAN

Gingiva merupakan jaringan lunak yang tersusun dari lapisan epitel pada rongga mulut yang mengelilingi gigi dan alveolar ridge, berfungsi sebagai jaringan pelindung dan penahan tekanan kunyah.¹ Gingiva mudah mengalami luka, baik dalam tindakan perawatan gigi dan mulut, maupun saat menjalankan fungsinya.² Luka pada gingiva dapat disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya adalah trauma, penyakit periodontal, ekstraksi, paparan zat kimia, dan tindakan bedah mulut.³ Penyembuhan luka pada gingiva berlangsung melalui beberapa tahapan yang kompleks.⁴ Secara umum proses penyembuhan ini terdiri dari fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling.⁵

Penyembuhan luka terjadi secara berkesinambungan, terdiri dari berbagai proses bio-seluler dan bio-kimia.⁶ Respon dasar terhadap adanya kerusakan atau luka adalah inflamasi, yang akan berlanjut ke fase proliferasi yaitu penggantian sel mati oleh sel hidup dari jaringan fibrosa. Sel utama yang terlibat dalam proses penyembuhan luka adalah fibroblast, hal ini dikarenakan sel fibroblas merupakan sel yang dominan dalam proses penyembuhan luka.^{7,8} Fibroblas juga memproduksi kolagen dalam jumlah besar, kolagen ini berupa glikoprotein berantai tripel, unsur utama matriks ekstraseluler yang berguna membentuk kekuatan pada jaringan parut.^{9,10}

Perawatan luka dapat dilakukan dengan pemberian obat kimia maupun senyawa alami untuk mempercepat waktu penyembuhan luka. Masyarakat tradisional cenderung menggunakan bahan-bahan yang terdapat di alam untuk diaplikasikan pada luka. Seiring perkembangan waktu, penelitian mengenai bahan alternatif penyembuhan luka juga meningkat. Sutra laba-laba merupakan bahan alternatif yang diketahui sering digunakan oleh masyarakat tradisional untuk menghentikan pendarahan dan menutup luka.¹¹ Laba-laba dapat menghasilkan sutra yang digunakan untuk berbagai fungsi, salah satunya yaitu *cocoon*, yang berfungsi untuk melindungi telur laba-laba.¹²

Penelitian Maheshwari et al. (2015) membuktikan bahwa ekstrak *cocoon* laba-laba konsentrasi 5% yang diaplikasikan pada luka biopsi di punggung tikus menghasilkan penutupan diameter luka yang lebih baik dibanding konsentrasi 2,5%.¹³ Penutupan diameter luka ini menunjukkan

adanya proses perbaikan jaringan. Halim (2015) membuktikan bahwa cocoon laba-laba *Argiope modesta* mampu meningkatkan angiogenesis dalam penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus,¹⁴ namun belum ada penelitian mengenai pengaruh ekstrak sutra laba-laba terhadap sel fibroblas dan kolagen dalam proses penyembuhan luka. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis efektifitas gel ekstrak sutra cocoon laba-laba *Argiope modesta* 5% terhadap jumlah sel fibroblas dan kolagen pada luka gingiva.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *experimental laboratories* dengan rancangan *the post- test only control group design*. Cocoon laba-laba (*Argiope modesta*) dibersihkan dan dikeringkan terlebih dahulu kemudian dihaluskan menggunakan *blender*. Satu gram cocoon laba-laba ditimbang dan dimaserasi dengan 10 ml pelarut aseton dan diletakkan di dalam inkubator dengan suhu 30°C selama satu minggu, kemudian dipisahkan dengan *rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak kental. Gel ekstrak sutra laba-laba dengan konsentrasi 5% diperoleh dengan melarutkan 0,5gr ekstrak cocoon laba-laba dicampur dengan 9,5gr basis gel CMC-Na kemudian diaduk hingga homogen.

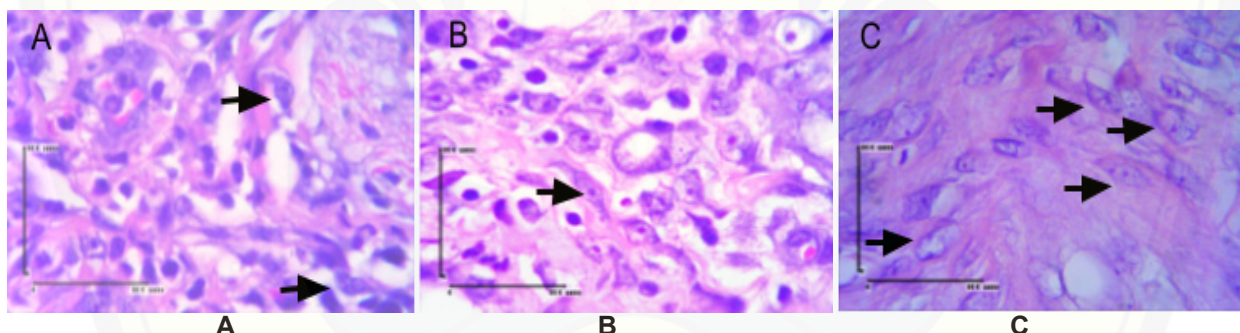
Penelitian ini menggunakan tikus Wistar jantan sebanyak 35 ekor sebagai sampel penelitian dengan berat badan antara 200-250 gram. Hewan coba dibagi secara acak menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kelompok perlakuan (KP), dan kelompok sehat (KS). 15 ekor tikus kelompok kontrol negatif dan 15 ekor tikus kelompok perlakuan dibagi menjadi 3 sub kelompok hari pengamatan, yaitu hari ke-3, ke-5 dan hari ke-7 yang terdiri dari 5 ekor tikus setiap sub kelompok. Kelompok tikus sehat terdiri dari 5 ekor tikus dan tidak dilakukan pemberian luka maupun gel. Luka pada hewan coba kelompok kontrol negatif dan perlakuan didapatkan dengan menggunakan alat puncher (diameter 2,0 mm) pada gingiva gigi molar pertama kiri rahang bawah bagian bukal hingga mencapai tulang alveolar. Luka dibersihkan kemudian diaplikasikan gel plasebo (kelompok kontrol negatif) dan gel ekstrak cocoon laba-laba 5% (kelompok perlakuan) menggunakan *syring*, satu kali dalam sehari hingga memenuhi kavitas.

Tikus di *euthanasia* dan diambil bagian rahangnya pada hari ke-3, hari ke-5, dan hari ke-7 setelah perlakuan awal, selanjutnya dilakukan pembuatan sediaan histologi menggunakan pewarnaan *Hematoxyllin Eosin* untuk sel fibroblas dan pewarnaan *Trichome Mallory* untuk kepadatan kolagen. Jumlah sel fibroblas dan kepadatan kolagen diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 1000X pada tiga lapang pandang yang berbeda. Hasil pengamatan difoto menggunakan optilab. Jumlah sel fibroblas dihitung secara manual, sedangkan rerata kepadatan kolagen ditentukan menggunakan aplikasi adobe photoshop CS 6.0 untuk melihat jumlah pixel kepadatan kolagen.¹⁵ Data hasil pengamatan dianalisis menggunakan uji *two-way ANOVA* dan uji *Least Significance Different (LSD)* dengan tingkat kepercayaan 95% ($p < 0,05$). Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dengan nomor 1137/UN25.8/KEPK/DL/2021.

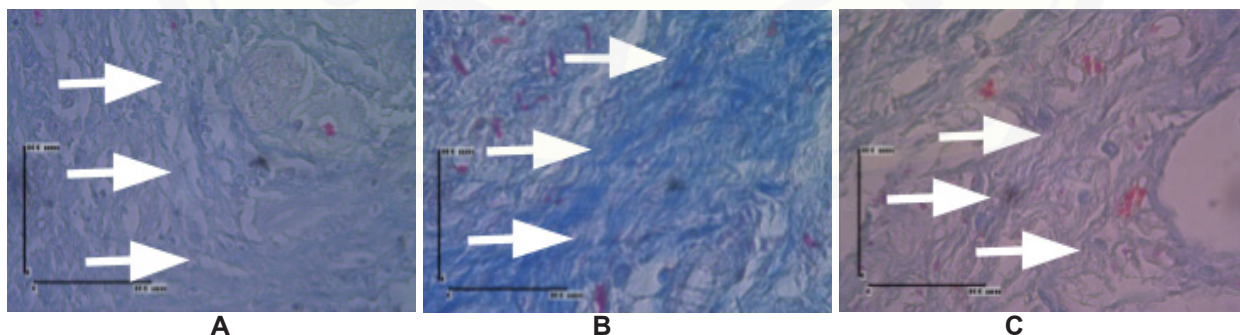
HASIL

Sel fibroblas tampak gambaran inti berwarna biru serta lonjongdan sitoplasma berwarna merah dengan banyak percabangan sitoplasma yang irregular dengan pewarnaan HE. Serabut kolagen berwarna biru/ ungu pada pewarnaan *Trichome Mallory*.

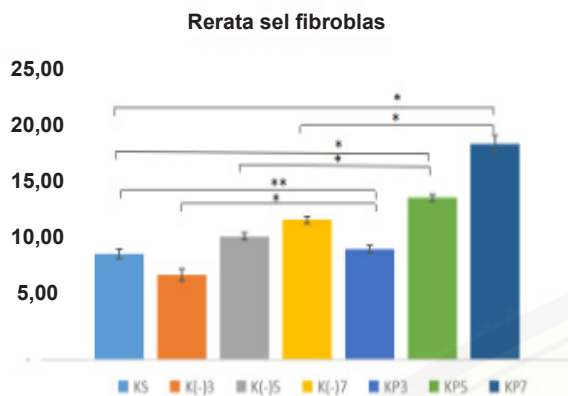
Rerata jumlah sel fibroblas maupun kepadatan kolagen pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding kelompok kontrol negatif.. Rerata jumlah sel fibroblas dan kepadatan kolagen paling tinggi pada hari ke-7. Hasil *two-way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen antar kelompok ($p < 0,05$). Hasil Uji *LSD* fibroblas menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0,001$) antara rerata jumlah fibroblas semua kelompok hari. Uji *LSD* kepadatan kolagen menunjukkan adanya perbedaan bermakna $p < 0,001$ pada semua kelompok.



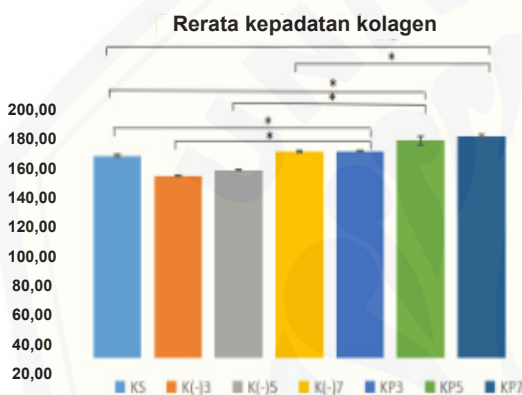
Gambar 1. Gambaran histologis jaringan gingiva tikus dengan perwarnaan HE perbesaran 1000x. Tanda panah hitam menunjukkan sel-sel fibroblas. Sel fibroblas pada kelompok perlakuan (B) lebih banyak dibanding kelompok kontrol negatif (A) dan kelompok sehat (C)



Gambar 2. Gambaran histologis jaringan gingiva tikus dengan perwarnaan Trichome Mallory perbesaran 1000x. Tanda panah putih menunjukkan kolagen. Kolagen pada kelompok perlakuan (B) lebih padat dibanding kelompok kontrol negatif (A) dan kelompok sehat (C)



Gambar 3. Rerata dan hasil uji LSD jumlah fibroblas pada semua kelompok (* p<0,001, ** p>0,05)



Gambar 4. Rerata dan hasil uji LSD kepadatan kolagen pada semua kelompok (* p<0,001)

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan, terdapat peningkatan rerata jumlah fibroblas dan kepadatan kolagen dari hari ke-3 sampai hari ke-7 pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol negatif (Gambar 1 dan 2) Sutra cocoon laba-laba yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari satu atau lebih protein, yang disebut spidroin.¹¹ Produk dari penguraian spidroin adalah asam amino, yang dapat berfungsi sebagai bahan tambahan untuk regenerasi jaringan dan berkontribusi pada adhesi dan proliferasi sel pada permukaannya.¹⁶ Spidroin terdiri dari sekitar 40% glisin dan 25% alanin sebagai asam amino utama.

Rerata jumlah sel fibroblas kelompok perlakuan lebih banyak dibanding kelompok kontrol negatif pada semua kelompok hari (gambar 1). Gambar 3 memperlihatkan hasil analisis LSD (*Least Significant Different*) sel fibroblas yang

menunjukkan nilai signifikan $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak cocoon laba-laba 5% memiliki efek terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini dimungkinkan karena alanin dalam ekstrak cocoon laba-laba berperan sebagai anti-inflamasi. Alanin dalam ekstra cocoon laba-laba mampu menurunkan respon inflamasi sehingga proses penyembuhan berlangsung lebih cepat.¹⁷ Alanin bekerja dalam menghambat ekspresi *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) dan *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dalam sel makrofag.¹⁸

Penghambatan terhadap ekspresi COX-2 menyebabkan penekanan produksi prostaglandin yang dapat menurunkan respon inflamasi, kemudian proses penyembuhan dapat memasuki fase proliferasi yang ditandai dengan proliferasi sel fibroblas.¹⁹ Hal ini sesuai dengan penelitian Alfari dan Mansyur (2017) bahwa sutra laba-laba dapat menurunkan respon inflamasi.²⁰ Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa glisin berkontribusi pada penghambatan TNF- α dan IL-1 β . Molekul inflamasi ini terlibat dalam induksi apoptosis dan aktivasi metaloproteinase yang terlibat dalam degradasi komponen matriks yang berlebihan.²¹

Hasil uji Pos Hoc dengan analisis LSD (*Least Significant Different*) kepadatan kolagen menunjukkan nilai signifikan $p < 0,001$ (gambar 4). Hal ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan yang diberi gel ekstrak cocoon laba-laba 5% memiliki efek terhadap peningkatan kepadatan kolagen dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok sehat. Hal ini dikarenakan kandungan glisin pada ekstrak cocoon laba-laba mampu mempercepat penyembuhan luka dengan memicu makrofag dan trombosit untuk mensekresi faktor pertumbuhan seperti *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), dan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β).^{18,22} Faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) memiliki aksi kemotaktik dan mitogenik untuk fibroblas, yang memulai produksi kolagen, serta TGF- β , yang juga merangsang kolagenisasi. FGF dan PDGF merangsang kontraksi dan remodeling luka, selama tahap terakhir dari proses penyembuhan.

Peningkatan pada sekresi faktor pertumbuhan dapat mempercepat migrasi dan proliferasi fibroblas, selanjutnya fibroblas berperan

dalam memproduksi kolagen yang berperan dalam penutupan luka. Peningkatan pada jumlah sel fibroblas berbanding lurus dengan peningkatan kepadatan kolagen pada kelompok perlakuan. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Sousa et al., (2018) yang membuktikan bahwa glisin berperan dalam proses penyembuhan sel, meningkatkan sintesis kolagen, dan mempercepat remodeling serat kolagen.²³

Hasil penelitian menunjukkan jumlah sel fibroblas kelompok perlakuan tidak berbeda signifikan dibanding kelompok sehat pada hari ke-3. Namun, berbeda signifikan ada hari ke-5 dan ke-7 (Gambar 3) Kepadatan kolagen antara kelompok perlakuan dibanding kelompok sehat berbeda signifikan pada semua kelompok hari. Hal ini dimungkinkan karena sel fibroblas aktif berproliferasi dimulai pada hari ke-4 dan mencapai puncaknya pada hari ke-7 setelah terjadinya luka, mendominasi daerah luka dibandingkan sel radang pada daerah tersebut.⁹

Fibroblas berproliferasi pada daerah luka dan menghasilkan beberapa molekul struktural seperti fibrin, fibronektin, *Glycosaminoglycans* (GAGs), serta kolagen.²⁴ 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. Produksi kolagen terus berlanjut secara cepat hingga 2 sampai 4 minggu.²⁵ Proliferasi fibroblas dan serabut kolagen pada daerah luka menyebabkan warna kemerahan di atas jaringan luka dan luka mulai menutup.^{26,27}

Hasil penelitian menunjukkan, rerata kepadatan kolagen kelompok sehat lebih tinggi dibanding kelompok perlakuan dan kelompok kontrol negatif pada hari ke-3 (gambar 2). Hal ini sesuai dengan penelitian Pramono et al., (2016) bahwa rangsangan stres/ nyeri dapat meningkatkan kadar kortisol yang dapat menghambat sintesa kolagen,²⁸ pada penelitian ini dilakukan *punch biopsy* pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol negatif yang dapat mempengaruhi nilai kepadatan kolagen.

Penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kepadatan kolagen kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding kelompok kontrol negatif yang menggunakan CMC-Na pada semua kelompok hari. Hal ini membuktikan bahwa gel ekstrak *cocoon* laba-laba 5% dapat meningkatkan kepadatan kolagen. CMC-Na digunakan sebagai kontrol

negatif dikarenakan sifatnya yang netral dan tidak mempengaruhi zat aktif atau obat lain.²⁹ Sifat CMC-Na yang mudah larut dalam air juga menjadi hal penting dalam pemilihannya sebagai gelling agent dalam pembuatan gel.

SIMPULAN

Aplikasi gel ekstrak *cocoon* laba-laba (*Argiope modesta*) 5% terbukti meningkatkan jumlah sel fibroblas dan sintesis kolagen.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wangidjaja I. Anatomi Gigi. 2nd ed. Lilian J, editor. Jakarta: EGC; 2013. p 76.
2. Alhasyimi AA. Induksi Re-Epitelisasi Pada Proses Penyembuhan Luka Gingiva Oleh Aplikasi Topikal Ekstrak Daun Sage (*Salvia officinalis* L.) Konsentrasi 50% (Kajian In Vivo Pada Tikus Sprague Dawley). B-Dent, J Kedokt Gigi Univ Baiturrahmah. 2018; 3(1): 31–8. DOI: [10.33854/JBDjbd.35](https://doi.org/10.33854/JBDjbd.35)
3. Solanki G. a General Overview of Gingiva. Int J Biomed Res. 2012; 3(2): 79–82. DOI: [10.7439/ijbr.v3i2.345](https://doi.org/10.7439/ijbr.v3i2.345)
4. Pradita AU, Dhartono AP, Ramadhany CA, Taqwim A. Periodontal Dressing-containing Green Tea Epigallocatechin gallate Increases Fibroblasts Number in Gingival Artificial Wound Model. J Dent Indones. 2013; 20(3): 68–72. DOI: [10.14693/jdi.v20i3.197](https://doi.org/10.14693/jdi.v20i3.197)
5. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. Qanun Med - Med J Fac Med Muhammadiyah Surabaya. 2019; 3(1): 31. DOI: [10.30651/jqm.v3i1.2198](https://doi.org/10.30651/jqm.v3i1.2198)
6. Rusdy H, Pasaribu Saruksuk AS, Dalimunte RS, Dohude GA. Efektivitas getah batang betadine (*Jatropha multifida* L.) terhadap penyembuhan luka pasca pencabutan gigi pada tikus Sprague-Dawley. J Kedokt Gigi Univ Padjadjaran. 2021; 33(2): 145. DOI: [10.32539/JKK.v5i3.6313](https://doi.org/10.32539/JKK.v5i3.6313)
7. Khairunnisa SF, Ningtyas AA, Haykal SA, Sari M. Efektivitas getah pohon pisang (*Musa paradisiaca*) pada penyembuhan luka soket pasca pencabutan gigi (Effectivity of banana (*Musa paradisiaca*) tree sap extract in socket wound healing after tooth extraction). J Kedokt

- Gigi Univ Padjadjaran. 2018;30(2):107. DOI: [10.24198/jkg.v30i3.18528](https://doi.org/10.24198/jkg.v30i3.18528)
8. Laut M, Ndaong N, Utami T, Junersi M, Bria Seran Y, Farmakologi dan Toksikologi FKH Undana Jl Adisucipto B, et al. Efektivitas Pemberian Salep Ekstrak Etanol Daun Anting-Anting (*Acalypha indica* Linn.) Terhadap Kesembuhan Luka Insisi Pada Mencit (*Mus musculus*) (The Effectiveness of Topical Ointment Containing Ethanolic Extract of *Acalypha Indica* Leaves on Wound Healing. *J Kaji Vet.* 2019; 7(1):1–11. DOI: [10.35508/jkv.v7i1.377](https://doi.org/10.35508/jkv.v7i1.377)
 9. Ardiana T, Rizkia A, Kusuma P, Firdausy MD, Lqwr G, Urxs J, et al. Efektivitas Daun Jambu Biji Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Pasca Luka Pencabutan Gigi Pada Marmut (CAVIA COBAYA). *ODONTO Dent J.* 2015; 2: 64–70.
 10. Rahman AO, Humaryanto H. Efek Salep Ekstrak Pinang Terhadap Level Fibroblast Dan Kolagen Pada Proses Penyembuhan Luka. *JAMBI Med J “J Ked Kes.* 2019; 7(1):19–25. DOI: [10.22437/jmj.v7i1.7121](https://doi.org/10.22437/jmj.v7i1.7121)
 11. Eisoldt L, Smith A, Scheibel T. Decoding the secrets of spider silk. *Mater Today [Internet].* 2011; 14(3): 80–6. DOI: [10.1016/S1369-7021\(11\)70057-8](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(11)70057-8)
 12. Chiavazzo E, Isaia M, Mammola S, Lepore E, Ventola L, Asinari P, et al. Cave spiders choose optimal environmental factors with respect to the generated entropy when laying their cocoon. *Sci Rep.* 2015; 5(1). 1-8 DOI: [10.1038/srep07611](https://doi.org/10.1038/srep07611)
 13. Maheshwari NR, Makode VH, G. Mahajan N, Chopda MZ. Excision model wound healing activity of *Crossopriza lyoni* spider web ointment. *J Med Chem Drug Discov.* 2015;(January):614–20..
 14. Halim, E. Peran Gel Jaring Laba-laba (*Argiope modesta*) 2,5% terhadap Angiogenesis pada Proses Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Marmut (*Cavia cobaya*). Skripsi. Yogyakarta. Universitas Gajah Mada. 2015.
 15. Dwita, ILusi Putri. Ladeska, Vera. Ramadhani, Aisyah. Augusta, Dwi Rahma. Saufia RT. Manfaat Ekstrak Etanol Daun Remek Daging (*Hemigraphis*). *J Tumbuhan Obat Indonesia.* 2020;13(1):32–40. DOI: [10.22435/jtoi.v13i1.2823](https://doi.org/10.22435/jtoi.v13i1.2823)
 16. Agapova OI. Silk fibroin and spidroin bioengineering constructions for regenerative medicine and tissue engineering. *Sovrem Tehnol v Med.* 2017; 9(2): 190–204. DOI: [10.17691/STM2017.9.2.24](https://doi.org/10.17691/STM2017.9.2.24)
 17. Choi YH, Choi YS, Kim YK, Rahman MS, Pradeep GC, Yoo JC, et al. A multifunctional alanine-rich anti-inflammatory peptide BCP61 showed potent inhibitory effects by inhibiting both NF-κB and MAPK expression. *Inflammation.* 2017; 40(2): 688–96. DOI: [10.3390/antibiotics9120840](https://doi.org/10.3390/antibiotics9120840)
 18. Nur I, Jurusan I, Poltekkes K, Kaltim K. Pengaruh Pemberian Kolagen Ikan Terhadap Proses Penyembuhan Luka Insisi (Studi Eksperimen Pada Tikus Putih *Rattus Norvegicus*). *J Husada Mahakam.* 2015; IV(1): 1–71.
 19. Prasetya RC. Ekspresi dan Peran Siklooksigenase-2 dalam Berbagai Penyakit di Rongga Mulut. *J Kedokt Gigi Univ Jember.* 2015;12(1):16.
 20. Alfaris MY, Mansyur M. Pengaruh Pemberian Sarang Telur Laba-Laba (Spider Silk Protein) Menemerus *Bivittatus* Secara Topikal Terhadap Penyembuhan Luka Insisi Pada Fase Inflamasi Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Strain Wistar. *J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma.* 2018; 6(1): 29. DOI: [10.30742/jikw.v6i1.325](https://doi.org/10.30742/jikw.v6i1.325)
 21. Vieira CP edroz., De Oliveira LP, Da Ré Guerra F, Dos Santos De Almeida M, Marcondes MC ristin. CG ome., Pimentel ER os. Glycine improves biochemical and biomechanical properties following inflammation of the achilles tendon. *Anat Rec (Hoboken).* 2015;298(3):538–45. DOI: [10.1002/ar.23041](https://doi.org/10.1002/ar.23041)
 22. Hasanah AN, Sutejo IR, Suswati E. The Effectiveness of Edamame Seed (*Glycine max* L. Merrill) Ethanolic Extract to Fibroblast Count on Second Degree Burn Wound Healing. *J Agromedicine Med Sci.* 2019; 5(3): 154. DOI: [10.19184/ams.v5i3.6831](https://doi.org/10.19184/ams.v5i3.6831)
 23. de Sousa Sá OM, Lopes NNF, Alves MTS, Caran EMM. Effects of glycine on collagen, PDGF, and EGF expression in model of oral mucositis. *Nutrients.* 2018; 10(10): 1–11. DOI: [10.3390/nu10101485](https://doi.org/10.3390/nu10101485).
 24. Mardiantoro, F. Munika, K. Sutanti, V. Cahyati, M. Pratiwi AR. Penyembuhan Luka Rongga Mulut. Malang: Universitas Brawijaya Perss; 2018. p 75.

25. Naba'atin I. Penambahan Ekstrak Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.) Pada Periodontal Dressing Terhadap Kepadatan Kolagen Luka Gingiva Kelinci. [disertasi]. Universitas Jember; 2014.
26. Meilawaty Z. Pemberian Ekstrak Metanolik Getah Biduri (*Calotropis gigantea*) terhadap Ketebalan Epitel Gingiva Tikus Wistar. Stomatognathic (JKG Unej). 2012;9(2):73–6.
27. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci.* 2013; 72(3): 206–17. DOI: [10.1016/j.jdermsci.2013.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.07.008).
28. Pramono, W. B., Leksana, E. & Satoto, H. H. Pengaruh Pemberian Ropivakain Infiltrasi Terhadap Tampilan Kolagen Di Sekitar Luka Insisi Pada Tikus Wistar. *JAI (Jurnal Anestesiol. Indones.* 2016; 8(1): 1. DOI: [10.14710/jai.v8i1.11859](https://doi.org/10.14710/jai.v8i1.11859)
29. Aponno J V, Yamlean PVY, Supriati HS. Uji Efektivitas Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava* Linn) Terhadap Penyembuhan Luka Yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus Aureus* Pada Kelinci (*Orytolagus Cuniculus*). *Pharmacol.* 2014; 3(3): 279–86. DOI: [10.35799/pha.3.2014.5444](https://doi.org/10.35799/pha.3.2014.5444)

